FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N° 825

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Melhem WATCHI

né le 17 Octobre 1926 à BAMAKO (République du Mali)

Externe des Hôpitaux de Paris et de Marseille

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ATROPHIE EXOCRINE AVEC LIPOMATOSE DU PANCREAS CHEZ L'ENFANT

(A propos des deux premières observations Françaises chez l'enfant)

Président : M. J. MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Melhem WATCHI

né le 17 Octobre 1926 à BAMAKO (République du Mali)

Externe des Hôpitaux de Paris et de Marseille

Présentée et soutenue publiquement le :

L'ATROPHIE EXOCRINE AVEC LIPOMATOSE DU PANCREAS CHEZ L'ENFANT

(A propos des deux premières observations Françaises chez l'enfant)

Président : M. J. MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

1-10-1960

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Quillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

ASSESSEUR. . . . . Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

		MM.
Anatomie		DELMAS (A.)
Anatomie pathologique		DELARUE (J.)
Anesthésiologie		BAUMANN (J.)
Biochimie médicale		JAYLE (M. F.)
» » (Profr à titre personnel)		ETTORI (J.)
» » (Profr à titre personnel)		SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale		FAUVERT (R.)
» » (Profr à titre personnel)		BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale		BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	SICARD (A.)
	Cochin	N.
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
	Tenon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		N.
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		N.
Embryologie		GIROUD (A.)
» (Profr à titre personnel)		TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)		SÈZE (S. de)
Histologie		VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
» » (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
» (Profr à titre personnel)	BRUMPT (L. C.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
» » (Profr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
» (» »)	PARROT (J)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	CONTE (M.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)

	MM.
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) pr. s. ch. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZIGONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	COUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉS (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.), m.c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. HUGUIER (J.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	DOMART (A.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE . . BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . M. LENA (J.)

Secrétaires . . . . . Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

AMES AMIS

A mon Maître P. JULIEN-MARIE

Médecin de l'hôpital des Enfants Malades
Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Officier de la Légion d'honneur

Avec mes sentiments de profonde
reconnaissance.

Externat des Hôpitaux de MARSEILLE

- Monsieur le Professeur SALMON
- Monsieur le Professeur FIOLLE , in memoriam
- Monsieur le Professeur PAILLAS
- Monsieur le Professeur BERTHIER
- Monsieur le Docteur CAMBON , in memoriam
- Monsieur le Docteur GASTON

A mes Maîtres dans les hôpitaux de Paris,

- Monsieur le Professeur FEVRE
- Monsieur le Professeur DEBRE
- Monsieur le Professeur Ag. MOZZICONACCI
- Monsieur le Professeur OMBREDANNE
- Monsieur le Professeur Ag. MANDE

A Monsieur le Professeur VERNE

A Monsieur le Pr. Ag. NEZELEF

A Madame S. HEBERT , chargée de recherches au C.N.R.S.

A Monsieur le Docteur SEE, Médecin de l'hôpital St Denis

INTRODUCTION - PLAN DU TRAVAIL

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas d'atrophie primitive avec lipomatose pancréatique chez l'enfant : l'un provenant du service de mon Maître le Professeur Julien MARIE ; l'autre du service du Professeur LAMY que j'ai eu l'honneur d'étudier avec mon maître le Professeur NEZELOF, qu'il reçoivent l'expression de toute ma gratitude.

Il s'agit des deux premiers cas français d'atrophie primitive avec lipomatose chez l'enfant.

Aussi il nous a paru intéressant de rapporter leur observation et à cette occasion de faire une revue de la littérature. Mentionnée pour la première fois par BRIGHT en 1833, puis par VIRCHOW en 1857, qui considère le processus comme néoplasique et lui applique le terme de lipomatose.

LEPINE et CORNIL en 1874 sont les premiers en France à rapporter une observation de lipomatose chez un alcoolique de 57 ans.

ASKANAZI en 1,899 reprend l'idée du processus néoplasique.

C'est OPIE en 1910 qui rapporte le premier exemple de lipomatose chez un enfant de 12 ans.

Depuis de nombreuses autres observations ont été publiées chez l'adulte et jusqu'à 80 ans (FARINA et FUMAGALLI 1940) et chez le tout petit, 9 mois (HOYER 1949) et même 6 jours (LUMB et BEAUTYMAN).

Il faut de suite souligner que les lipomatoses secondaires à un calcul, un cystadénome, ou tout autre compression ne posent pas de problèmes étiologiques et ont été reproduites expérimentalement par ligature d'innombrables fois depuis LAGUESSE.

Par contre, celles où l'on ne trouve pas l'agent sténosant responsable, ni la trace d'un processus inflammatoire antérieur, celles que DE GAETANI avait proposé d'appeler lipomatoses essentielles en opposition aux lipomatoses secondaires posent des problèmes étiopathogéniques encore non résolus.

Mais il est apparu depuis GRUBER 1932 que la lipomatose est un phénomène secondaire à l'atrophie exocrine. Autrement dit, pour le sujet qui nous intéresse du remplacement massif du parenchyme pancréatique par de la graisse, elle n'est jamais essentielle mais toujours secondaire à l'atrophie exocrine. Après l'inflation de la lipomatose avec HANTELMAN 1932 qui dénomme l'affection "Lipomatose pseudo-hypertrophique".

On met actuellement l'accent sur la lésion du tissu exocrine et la terminologie varie selon les conceptions.

- Hypoplasie exocrine avec lipomatose, ou agénésie exocrine avec lipomatose pour ceux qui pensent à l'origine embryogénique.
- Atrophie lipomateuse ou atrophie primitive avec lipomatose pour ceux qui entrevoient une origine acquise. Ceci ne se discute pas chez l'adulte, mais chez l'enfant frappé par les ressemblances morphologiques avec les lésions des adultes, un nombre croissant d'auteurs soulèvent l'hy-

d'une lésion acquise après la période d'embryogénèse. Ce serait une faetopathie ou une atteinte de la période néonatale.

Aussi nous préférons employer le terme d'atrophie exocrine avec lipomatose (BARTHOLOMEW L.G. et BAGGENSTOBS A.H.) qui ne préjuge pas de l'étiologie.

Nous n'aurons en vue que les cas apparemment primitifs de l'enfant. Nous en avons retrouvé 16 exemples, auxquels nous ajoutons nos 2 cas personnels.

PLAN

Après un rappel de nos observations :

- Une revue analytique des autres cas de la littérature

Nous étudierons successivement :

- Les manifestations cliniques
- Les examens nécessaires au diagnostic
- L'évolution et le pronostic

Pour insister sur :

- Les lésions anatomiques
- Le diagnostic clinique et anatomique dans tous les cas de stéatorrhées où le concours du pathologiste est sollicité.

- La discussion anatomique, l'histogénèse et l'orientation actuelle des idées.

Pour terminer nous rappellerons le traitement de l'achylie pancréatique.

ooOoo

PREMIERE OBSERVATION

D... Patrick est décédé à l'âge de 9 ans 1/2 dans le service du Professeur Julien MARIE d'une leucose à monocytes ayant débutée deux ans plus tôt.

Il était suivi par le Professeur Agrégé ROYER depuis l'âge de 4 ans 1/2 pour une stéatorrhée remontant au deuxième mois de la vie.

Son origine pancréatique par agénésie exocrine probable avait été avancée par le Professeur Ag. ROYER.

Patrick est adressé de Neuville les Dieppe au Pr. ROYER qui le fait admettre dans le service du Pr. DEBRE aux Enfants Malades le 17 mars 1953.

C'est le troisième enfant d'une famille de trois. Ses parents et ses deux soeurs aînées sont bien portants. Il n'existe pas d'affection analogue dans la famille.

Né au terme de 9 mois d'une grossesse normale, il a crie de suite, n'était pas cyanosé - Pesait à la naissance 4,500 Kg. Pas d'ictère noté. Il a été vacciné avec succès contre la variole. Il a fait une coqueluche à l'âge de 3 mois, sans complication, a présenté un épisode pulmonaire aigu mal précisé à 10 mois.

L'enfant est nourri au sein durant 2 mois et rien alors n'inquiète

la famille. A deux mois il est sevré et passé au lait de vache. C'est à cette époque, sans que l'on puisse incriminer un incident infectieux ou toxique, que l'enfant se met à vomir, les vomissements débutent de suite après les repas et dureront quelques mois. Surtout la mère remarque l'apparition de selles nombreuses, environ 8 par jour, jaunes, huileuses, fétides, entourées de membranes blanchâtres. Il existe même parfois une émission d'un liquide huileux sans selles proprement dites.

Cet état de choses va persister jusqu'à l'âge de 20 mois. Pendant ces 18 mois l'état général de l'enfant devient peu à peu catastrophique :

- A 9 mois il pèse 4,500 Kg (son poids de naissance), il est pâle, anorectique, a un ventre énorme à parois flasques.

Son développement psycho-moteur toutefois est absolument normal :
- il s'assied à 3 mois
- marche à 11 mois
- commence à parler vers 16 mois

A 18 mois il émet toujours 6 à 7 selles par jour : huileuses, fétides et contenant des débris alimentaires.

Hospitalisé à Amiens pour son état digestif et son gros ventre on découvre au lavement baryté un dolichomégacolon et il est pratiqué une série d'infiltrations lombaires sans résultat.

A partir de l'âge de 20 mois environ, il commence peu à peu à prendre du poids. Il n'émet plus que 3 à 4 selles par jour qui ont toujours les caractères décrits, mais sont plus fermes. L'enfant est à un régime normal pour son âge, sans restriction lipidique ou glucidique. Son appétit reste médiocre, le développement psychomoteur demeure normal , mais le

retard staturo-pondéral persiste.

Vers 3 ans 1/2 il n'a plus que 2 à 3 selles par jour, plus fermes, décolorées, souvent fétides, on note rarement l'émission d'un liquide huileux.

A 4 ans I/2 quand il est vu pour la première fois par le Pr. ROYER (5/3/1953), il mesure 0m.90 et pèse 14 Kg150. Son état général est moyen.

L'examen relève essentiellement :

- Un ventre gros et ballonné, une langue lisse dépapillée de couleur normale, des dents cariées.

Aucune autre anomalie n'est décelée par l'examen clinique, pas de signes pulmonaires, ni cardiaques. Le foie et la rate sont normaux, le système nerveux indemne, il n'existe pas d'oedèmes.

Une série d'examens sont pratiqués alors. Au cours de la première hospitalisation allant de mars à Juillet I953, puis d'une deuxième hospitalisation de Janvier à Avril 1954 ;

- Les radiographies thoraciques montrent un coeur un peu gros, des poumons normaux,
- Les clichés du squelette objectivent un retard notable des points d'ossification (1 an 1/2 à 2 ans) mais pas de rachitisme ni d'ostéoporose.
- Un lavement baryté visualise un dolichomégasigmoïde,
  Le transit baryté est un peu accéléré, l'émulsion de la drogue opaque dans l'iléon terminal semble témoigner d'un trouble de l'absorption intestinale à ce niveau.
- La cholécystographie est particulière par la très faible opacification vésiculaire, il n'existe pas d'images de calculs.

Les selles pèsent de 100 à 300 grammes par jour. Il existe une digestion insuffisante des fibres musculaires et des graisses neutres.

La digestion trypsique se fait au 1/50ème ou est nulle.

Au tubage duodénal :

- Il existe de la bile A, B et C
- Le suc duodénal possède une activité trypsique diminuée 4,5 avant sécrétine 9 après (N= 7,4 et 12,5)
- Une activité lipasique très nettement diminuée 8 avant secrétine, 10 après (N= 35 - 55)
- L'activité amylasique est à 64 avant sécrétine et demeure inchangée après, alors qu'un témoin passe de 256 avant à plus de 1.024 après sécrétine.
- Le mélange du liquide duodénal du malade dont l'activité lipasique est à 2 et de celle d'un témoin où elle est à 36, réduit celle-ci à 10 .

Les épreuves de traversée intestinale :

Toutes les épreuves d'iodurie provoquée au lipiodol ont montré soit une absence totale d'élimination, soit une élimination très faible.

Avec les savons iodés il existe une élimination urinaire convenable.

L'iodurie provoquée après ingestion de sels biliaires n'améliore pas les résultats.

Par contre l'ingestion d'extraits pancréatiques permet de retrouver de l'iode en quantité appréciable dans les urines le jour de l'épreuve et le lendemain. L'épreuve d'hyperlipémie provoquée (Kunkel) est négative.

La courbe d'hyperglycémie provoquée est plate sans flèche d'hyperglycémie, 0,84 à jeun, 1,18 trente minutes après,

0,90 et 0,61 deux et trois heures après.

Par contre, l'épreuve de West d'hyperaminoacidémie provoquée après absorption de gélatine est normale (augmentation de 57%... 1 h15 après ingestion de gélatine).

Dans le sérum :

- Lipémie 4gr.50 ; Cholestérol 1gr.60 à 1gr.87 le rapport cholestérol total sur cholestérol estérifié est normal.
- Vitaminémie A normale à 100 U.
- Glycémie 1,20 à 0,84
- Protidémie 75 g. , l'électrophorèse objective une légère augmentation des alpha 2 et béta globulines.
- Calcémie à 90 mg.°/oo
- La phosphorémie à 45 mg °/oo
- Les phosphatases alcalines à 7 U B

Les numérations sanguines donnent les résultats suivants :

- Le I8-3-I953 :
  - Erythrocytes 4.300.000 - H.B. 85% - V.G.O. 98
  - Leucocytes 7.900 dont 60% de polynucléaires neutrophiles, 33% de lymphocytes, 7% de monocytes.
- le 30-3-1953 :
  - Erythrocytes 4.100.000 - H.B. 78% - V.G.O. 94
  - Leucocytes 4.600 avec 40% de polynucléaires neutrophiles, 38% de lymphocytes, 11,5% de petits lymphocytes et 10,5% de monocytes.

Ainsi, devant cette stéatorrhée chronique avec hypotrophie on élimine après investigation :

- L'insuffisance d'absorption intestinale
- L'insuffisance biliaire

et l'on retient l'hypothèse d'une insuffisance pancréatique bien que les examens donnent des variations assez importantes d'un jour à l'autre. Cette insuffisance pancréatique est globale mais l'activité lipasique est la plus atteinte. L'absence de symptomatologie pulmonaire fait écarter le diagnostic de fibrose pancréatique et le Pr. ROYER pose le diagnostic d'insuffisance pancréatique isolée probablement par agénésie du pancréas exocrine.

L'enfant est traité par 6 gr. d'extrait pancréatique, 10 mg. d'acide folique et 40 grammmes de beurre supplémentaire par jour.

Il n'a plus qu'une ou deux selles par jour.
Les épreuves d'iodurie provoquée sont nettement améliorée.

Dans les selles les fibres musculaires sont bien attaquées et les acides gras et savons sont en proportions habituelles.

Malgré cela à sa deuxième hospitalisation en Novembre 1953 à l'âge de 5 ans, après 8 mois de traitement, il reste pâle, hypotrophique. Taille 0,94, poids 13 kg.900. La langue est toujours dépapillée, le ventre gros.

Il sort de l'hôpital en Avril 1954 (5 ans 1/2), pesant 14 kg.300)
Il ne sera revu et hospitalisé à nouveau que deux ans plus tard le 20 avril 1956. Il existait un désaccord familial, l'enfant durant deux ans était isolé dans une ferme, sans traitement, caché à sa mère. Celle-ci finit par le reprendre et frappée par sa pâleur le ramène à l'hôpital où il est hospitalisé dans le service du Professeur Julien MARIE le 20 Avril 1956.

L'enfant est d'une pâleur cireuse, ses muqueuses sont décolorées, on note quelques ecchymoses aux membres inférieurs.

L'auscultation révèle un souffle systolique mésocardiaque intense.

La gorge est en bon état, la langue normale, la dentition de lait persiste en très mauvais état , réduite à l'état de chicot.

Il existe un retard staturo-pondéral net à 7 ans 1/2, l'enfant mesure 1m05 (N= 122,4) et pèse 17kg800 (N= 23K) par ailleurs le panicule adipeux est satisfaisant, le tonus musculaire est bon. Les selles sont nombreuses 3 à 4 par jour, molles et fétides.

La formule sanguine confirme l'anémie , les globules rouges sont à 1.170.000, il existe une neutropénie à 1.800. On soulève un moment l'hypothèse d'une anémie nutritionnelle, mais le myélogramme reconnait sa nature leucosique. Ultérieurement le tableau se complètera et le sang sera envahi par des cellules blastiques et monocytoïdes. Durant le traitement de son hémopathie qui va évoluer vers la mort en deux ans on pratiquera quelques rares explorations au cours des améliorations de l'état général.

A son admission en Avril 1956 :

- Il existe un retard d'âge osseux de 2 ans I/2 (5 ans au lieu de 7 ans 1/2)
- Un test à la sueur est négatif.
- Le poids des selles est très variable, elles oscillent entre 200 et 450 grammes par jour.

  Avant tout traitement un examen des selles (27/4/56) (Dr. GOIFFON) précise :

  - Selles d'évacuation un peu accélérée sans hypersécrétion.
- Digestion pancréatique insuffisante des fibres musculaires et des graisses.
- Indice microbien en équilibre.

L'enfant reçoit dans une première période d'un mois et demi des vitamines B12, C et de l'acide folique, sans extraits pancréatiques. En outre il est pratiqué de nombreuses transfusions de sang, et on prescrit de la 6-Mercaptopurine (25 mg) de l'érythromycine (6-Mercaptopurine 1 g./jour).

Les troubles digestifs s'amendent malgré tout : 1 à 2 selles par jour après un mois de ce traitement. On décide de le poursuivre et au bout de 3 mois (Juillet 56), l'examen des selles (Dr. GOIFFON est celui-ci :

- Très grosse amélioration
- Selles de 200 à 400 gr par jour bien moulées
- Digestion insuffisante des fibres musculaires seulement.

- L'iodurie provoquée au lipiodol montre l'existence d'iode à partir du troisième échantillon d'urine.
- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par contre cette fois-ci est normale, flèche à 1g.62 au bout d'une heure.
- Le tubage duodénal montre un déficit en trypsine, amylase et lipase.

A cette époque malgré de multiples transfusions l'anémie se réparant mal on rajoute 15 mg par jour de delta Cortisone au traitement.

Au bout de 4 mois en Août 1956, l'enfant va bien, a pris 3kg.500. On reprend alors les extraits pancréatiques à raison de 5 grammes par jour, le reste des prescriptions étant inchangées.

- Le 25-10-1956 un tubage duodénal donne :
  - Avant sécrétine : Amylase : 512 unités
    Trypsine : 5,8 "
    Lipase : 30 "

- Après sécrétine : Amylase : 1.044 unités
  Trypsine: 6 "
  Lipase : 30 "

L'état des selles s'est encore amélioré, elles ne pèsent que 130 à 250 gr par jour.

On arrête à nouveau les extraits pancréatiques en septembre et en décembre 1956, l'examen est très satisfaisant :

Poids des selles entre 130 et 250 gr par jour

- selles d'évacuation non accélérée sans hypersécrétion
- assez bonne digestion des fibres musculaires et des graisses
- indice microbien en équilibre
- parasites non constatés.

On ne sera plus par la suite préoccupé par l'état digestif de l'enfant.

Il sort en Janvier 1957, est suivi à la consultation.

La rémission de sa leucose va durer un an. On l'admet à nouveau en Janvier 1958 pour une rechute et après des hauts et des bas, l'enfant meurt en Avril 1958.

Dans le tableau dramatique des hémopathies malignes avec un syndrome hémorragique diffus.

L'AUTOPSIE est pratiquée trois heures après la mort.

- Le cerveau est un peu congestif, il existe quelques tâches pupuriques sous-piales.

Au niveau du thorax, la plèvre est saine :

- Les poumons sont strictement normaux

- Les ganglions médiastinaux, juxta-bronchiques et des bifurcations sont un peu augmentés de volume, mais tout infarcis de sang.

  Il existe 20 à 30cc de sang dans le péricarde dont par ailleurs les feuillets sont épaissis, adhérents avec des fausses membranes allant du rouge au jaune pâle. Aspect de péricardite purulente assez ancienne (3 à 4 semaines) étouffée par les antibiotiques, avec épanchement hémorragique récent.
- Le coeur est d'aspect et de dimension normals, normal à la dissection.
- Au niveau de l'abdomen, il n'y a pas d'anomalies de position des viscères. Le péritoine est sain.
- Le foie pèse 1.100 gr (N= 850), il est gros, ferme, dur, de teinte marron, parsemé de tâches lenticulaires plus claires. Les voies biliaires sont normales, perméables.
- La rate pèse 150 gr (N=80), elle est molle, de couleur normale.
- L'estomac est parsemé de tâches purpuriques sous-muqueuses et surtout sous-séreuses.
- Le grêle a un aspect normal.
- Les ganglions mésentériques sont un peu augmentés de volume.
- Au niveau du colon on note des épanchements sanglants, épars, péricoliques et rétro-coliques sous- péritonéaux.
- La graisse épiploïque est très abondante.
- Les rains sont de volume normal, un peu pâles à la coupe, la corticale est parsemée de quelques petits nodules blancs, fermes.
- Il existe un épanchement sanglant rétro-péritonéal et périurétéral.
- Les surrénales ont un aspect normal, mais elles sont petites, plates, perdues dans la graisse. Elles pèsent environ 3 grs chacune.

<u>Le pancréas</u> est remplacé par une formation reproduisant la morphologie de l'organe; mais qui est lisse, très peu lobulée, brillante,

blanc jaunâtre dont la couleur ressemble à celle de la graisse épiploïque. Cet amas graisseux est dur, ferme, occupe toute la loge pancréatique et est recouvert par la capsule propre de la glande qui n'est pas épaissie. Il n'y a pas d'adhérences anormales avec les tissus avoisinants.

A la coupe ce n'est que la graisse parsemée de ci de là par de petites granulations rose-grisâtre qu'on peut supposer être des reliquats de parenchyme glandulaire. On retrouve quelques rares petits foyers blanchâtres, friables, d'allure crétacée au niveau de la tête. Le poids de la masse est de 170 gr. (N=100)

On fait des prélèvements au niveau de la papille pour étudier le Wirsung et son abouchement.

- Le duodénum est normal
- Artères et veines spléniques sont normales.

L'ETUDE HISTOLOGIQUE :

Retrouve la diffusion du processus leucosique. Il existe dans un grand nombre d'organes (Myocarde, Foie, Reins, Rate, Ganglions lymphatiques, moelle osseuse, thymus et autour de quelques bronches) une infiltration par les cellules leucosiques. Ces cellules monstrueuses sur coupe ont une allure plus plasmocytaire que monocytaire. En outre, il existe un tatouage très important, par de l'hémosidérine, des ganglions du foie, de la rate, hémosidérose, très discrète au niveau du pancréas.

- Le cerveau est normal
- Dans l'hypophyse il existe une grande abondance de cellules éosinophiles.
- Les poumons sont normaux.

Au niveau du coeur :

L'endocarde est normal, de même la fibre myocardique. Il n'existe pas de fibrose.

L'épicarde et le péricarde sont épaissis en certains endroits par un processus inflammatoire avec amas de germes, pyocytes.

Ces microabcès voisinent avec des amas de cellules leucosiques.

- Les coronaires sont normales
- Le Thymus est en régression adipeuse
- La thyroïde, la langue sont normales
- Le Foie présente un infiltrat leucosique à topographie portale prédominante, une discrète stéatose centro-lobulaire. Cytosidérose massive des hépatocytes et des cellules de Küpffer.
- Rate prolifération leucosique et tatouage ferrique marquée au niveau de la pulpe rouge. Disparition presque totale de la pulpe blanche.
- Duodénum et grêle sont normaux
- Les ganglions mésentériques prélevés sont typiquement leucosiques, toute architecture folliculaire a disparu.
- Le colon est normal hormis les suffusions sanguines sous-séreuses qui infiltrent un peu la musculeuse.
- Reins en plus de quelques infiltrats leucosiques périglomérulaires, il existe dans quelques tubes collecteurs des images d'athrocytose.
- Surrénales les travées sont dilacérées par les cellules blastiques.
- Peau au niveau de l'abdomen : normale.
- Le pancréas est épargné par le processus leucosique, à peine si dans quelques rares points on note 2 ou 3 cellules monstrueuses périvasculaires.

- L'organe est constitué en majorité par du tissu graisseux parfaitement mature, finement lobulé, il n'existe pas d'adipocytes nuclées visibles.
  Il est noté ni fibrose, ni lésion inflammatoire, ni calcification, ni suffusion sanguine. Il existe une très faible quantité de pigment hémosidérinique dans la graisse au voisinage des vaisseaux ou des fibres conjonctives. Au sein de cette lipomatose, et sans aucune systématisation, on retrouve des îlots de Langerhans normaux en nombre et morphologiquement.

La membrane péri-insulaire est bien nette. La fuschine paraldéhyde met bien en évidence des cellules béta qui sont d'aspect normal , de même que les cellules alpha.

Le tissu exocrine par contre a presque totalement disparu. On reconnait épars de très rares acini ou complexes acineux dans lesquels le nombre d'éléments ne dépasse que rarement 5 ou 6 acini. Aucune systématisation lobulaire n'est reconnue. Cependant ces nids d'acini voisinent habituellement avec des canaux intra-lobulaires ou plus souvent interlobulaires. La membrane basale périacineuse est bien nette. Les acini ont tous une lumière bien visible, sans image de stase. La visibilité anormale de la lumière est le fait de l'atrophie des cellules bordantes. Ces cellules acineuses sont réduites en taille, cubique, la plus grande partie de la cellule est occupée par le noyau qui ne présente pas d'anomalies. Leur cytoplasme légèrement acidophile a perdu toute granulation zymogène. La réaction des lipases et des phosphatases est négative à leur niveau (Mme HEBERT) par contre, ils sont bourrés de fines granulations d'hémosidérine. Canalicules inter et intra-lobulaires sont apparemment diminués en nombre. On en retrouve parfois isolés dans la graisse, bien plus souvent au voisinage des reliquats d'acini ou des îlots de Langerhans, mais sans rapport de continuité avec eux. Ces canalicules ont une morphologie normale, leur lumière

est vide, par place leur épithélium est tapissé d'un enduit P.A.S. positif. On trouve également dans l'épithélium canaliculaire du pigment ferrique.

Les canaux collecteurs sont normaux et vides.

Les coupes sériées de la tête retrouvent la réunion du cholédoque et du Wirsung et leur abouchement dans le duodénum.

Il n'y a ni sténose, ni dilatation, ni anomalies de l'Oddi.

Dans la tête pancréatique on note quelques rares foyers de stéatonécrose bien séparés de la graisse par une bordure conjonctive, sans relations aucune avec les voies excrétrices.

La vascularisation générale de la glande est réduite.

Les vaisseaux sont normaux, sans thrombose, sans épaississement pariétal.

- Les nerfs sont normaux.

Nulle part dans l'organisme il n'existe d'anomalies de la mucosécrétion.

EN CONCLUSION :

Chez un enfant de 4 ans 1/2 qui depuis le premier semestre de la vie présente une diarrhée graisseuse, les explorations mettent en évidence l'achylie pancréatique. L'absence de signes respiratoires, la longue évolution font évoquer une agénésie exocrine. Le traitement par extrait pancréatique améliore les troubles.

Ultérieurement l'enfant est réhospitalisé pour une leucose à monocytes dont il mourra à 9 ans 1/2. Les explorations confirment à nouveau les

premiers résultats. Le test à la sueur est normal. L'autopsie trouve un pancréas lipomateux et hypertrophique (170 grammes). Histologiquement, c'est l'image dite de l'agénésie exocrine avec lipomatose.

DEUXIEME OBSERVATION

P... Sophie, enfant de 8 mois et demi venant de Neuville les Dieppe, est admise le 18/7/60 dans le service du Pr. LAMY pour un état cachectique profond.

Antécédents personnels : deuxième enfant, la grossesse de la mère a été marquée au 5ème mois par une albuminurie transitoire à 0,50 g/litre. La mère n'a reçu aucun médicament.

L'accouchement s'est fait spontanément le 5 Novembre 1959 15 jours après la date prévue, les dernières règles remontaient au 20 Janvier 1959, accouchement normal, l'enfant a crié de suite, n'était pas cyanosée, était normalement constituée. Le poids à la naissance était de 2 K. 720. Elle est nourrie au Guigoz.

A l'âge de 8 jours on diagnostique une otomastoïdite bilatérale et à 3 semaines elle subit à l'hôpital de Dieppe une antrotomie bilatérale, elle est transfusée et reçoit des antibiotiques.

On note déjà durant ce séjour hospitalier une anorexie importante sans vomissements et des selles fréquentes, liquides.

A 2 mois et demi l'enfant sort de l'hôpital pesant 3 k.

On change alors de régime et l'on met l'enfant au lait condensé sucré.

Elle reçoit 7 biberons, puis 6 à 3 mois et demi, dans chacun des

biberons depuis l'âge de 3 mois, on ajoute 4 gouttes de poly-vitamines (hydrosel B.O.N.) . A l'admission dans le service elle était à 5 repas avec bouillies, prenant 2 jaunes d'oeuf dans la semaine. L'administration des vitamines n'a pas été interrompu. Cependant l'anorexie et la diarrhée persistent. La courbe de poids est catastrophique, il existe un retard psychomoteur, n'a souri qu'à 4 mois, à 7 mois d'intéresse à l'entourage , a 2 dents.

De 3 à 8 mois a présenté deux épisodes d'une dizaine de jours étiquettés bronchite avec toux et fièvre à 39°. A 7 mois une pyodermite dans la région abdominale dont elle garde les cicatrices à l'hospitalisation à 8 mois 1/2.

ANTECEDENTS FAMILIAUX

La mère del'enfant a 27 ans, c'était sa deuxième grossesse, Elle est bien portante. Elle a une soeur porteuse d'un rétrécissement mitral.

Le père est bien portant et âgé de 26 ans. Il n'existe pas de consanguinité.

La première enfant était née en Novembre 1957, la grossesse avait été marquée par une pyélonéphrite à 5 mois 1/2.

Cette enfant qui avait toujours été chétive, pesait à 13 mois 7 K.200. En décembre 1958, elle présente une asystolie aiguë évoluant en I9 jours avec pâleur, tachycardie et tachypnée, gros coeur à la radiographie sans signes d'auscultation, hépatomégalie. Elle meurt à l'âge de 13 mois à l'hôpital de Dieppe, on n'a pas pratiqué d'examen anatomique.

A L'EXAMEN : de l'enfant lors de son admission à 8 mois I/2, on est frappé tout d'abord par l'hypotrophie considérable. Elle pèse 3 K.600,

mesure 58 cm, 5, son périmètre crânien est de 38 cm.

La peau est grisâtre avec un piqueté plus foncé, elle est sèche. Le panicule adipeux a disparu, mais la boule de Bichat est conservée.

Il existe un tirage sus-sternal à l'auscultation, quelques râles bronchiques surtout à droite.

Les bruits du coeur sont normaux. La pression artérielle à 40-20.

L'abdomen est souple. On palpe aisément le bord inférieur du foie, la rate est perçue.

Il existe une hypertrophie clitoridienne isolée, il n'y a pas de sinus uro-génital.

On note un rachitisme important avec chapelet costal net, bourrelets épiphysaires.

A la radiographie des poignets il n'existe encore aucun point d'ossification. En outre, la radiographie montre des bordures métaphysaires évasées, irrégulieres, un amincissement des os compacts. Des fractures bilatérales des cubitus et de la huitième côte droite sont notées. Enfin le retard moteur est important, l'enfant ne tient pas assise, ne tient pas sa tête.

A l'hémogramme :

- Erythrocytes 4.200.000, H.B. 80%
- Leucocytes 16.000 dont 51% de polynucléaires neutrophiles.

Dans les urines il n'y a ni sucre, ni albumine. Le culot urinaire est normal, il n'y a pas de cristaux de cystine.

La coproculture du 19/7 révèle la présence d'un colibacille du type 128 B12.

Dans le prélèvement pharyngé on retrouve du candida albicans .
Dans le pus de l'abcès mastoïdien du staphylocoque doré.
Au total le tableau est dominé par :

- une hypotrophie considérable
- une histoire d'infection à répétition
- des carences multiples : rachitisme important, discrète anémie hypochrome.
- une hypertrophie clitoridienne.

On évoque pour les éliminer :

- un syndrome de Debré-Fibiger notamment cause de l'hypertrophie clitoridienne contre cette lésion surrénale.
- l'absence de vomissement, d'accidents de déshydratation,
- une kaliémie peu élevée à 220 mg.
- une élimination électrolytique urinaire faible.

Dosages hormonaux dans les urines :

- I7 céto mg/24 h = 0,34
- 17 O.H.mg/24 h.= 0,76
- Prégnandiol mg/24 h.= 0,2
- Prégnanetriol mg/24 h. - de 0,1 (Bongiovanni)

Une mucoviscidose à cause de l'hypotrophie , des signes respiratoires. Mais le test à la sueur est normal aussi on ne pousse pas alors les examens de la fonction pancréatique préoccupé que l'on est par les signes infectieux que présente l'enfant.

- Les selles n'étant pas volumineuses on ne s'arrête pas au diagnostic de maladie coeliaque.

- L'hypothèse d'une tubulopathie devant cette hypotrophie avec rachitisme est évoquée, mais n'est pas retenue.

L'enfant est mis à un régime hyperprotidique dans lequel on rajoute de la poudre de Caroube. Il reçoit de la pénicilline puis de la Colimycine associées à de la mycostatine.

La situation s'améliore le 25/7/1960, 7 jours après son admission les signes de bronchite persistent, l'anorexie reste importante, mais les selles sont normales, le poids est à nouveau à 2 K.600 comme à l'entrée.

Le 30/7/60, majoration de la dyspnée du tirage sus-sternal, de râles bronchiques, l'enfant reçoit de la Tétracycline et de l'Erythromycine.

Le 2/8 amélioration des signes pulmonaires, mais apparition d'une adénopathie cervicale gauche douloureuse correspondant à l'abcès mastoïdien qui ne se cicatrise toujours pas.

La température est à 36. A nouveau apparaissent des selles diarrhéiques et nauséabondes.

L'urographie intraveineuse est normale. La radio pulmonaire montre des opacités parenchymateuses diffuses, Le coeur est un peu gros.

Electrocardiogramme du 20 Juillet montre des signes d'hypertrophie ventriculaire droite et des troubles de la repolarisation prédominant sur les précordiales gauche (Dr. CORONE).

On institue un traitement antibiotique énergique par perfusion en y adjoignant de l'héparine, car on soulève l'hypothèse d'une septicémie à staphylocoque doré.

Et quelques jours plus tard le 11/8/1960, l'enfant est mieux, apyrétique, pèse 4 K.150, mais la plaie cutanée persiste et l'adénopathie cervicale forme un placard induré. On pratique un évidement de la plaie mastoïdienne avec pose d'une mèche.

La plaie est propre, mais ne cicatrise pas.

L'état de l'enfant reste précaire, les signes pulmonaires s'accentuent : tirage, râles bronchiques, une radiographie du 16/8/1960 note une cardiomégalie nette. Le foie s'hypertrophie, déborde de 2 travers de doigts le rebord costal, l'abdomen est distendu et le décès survient le 18 août.

Voici quelques-uns des examens qui furent pratiqués :

Dans le sang :

- urée : 0,20
- chlore : 3,50 gr
- sodium : 220meq
- R.A. : 45 volumes
- Protides : 7,2 gr %
- Electrophorèse : Albumines : 4,49
  Globulines : Alpha 10,43
  - 20,84
  Béta 11,47
  - 22,77
- Lipidémie : 7 g.
- Glycémie : 1 g. 12
- Calcémie : 83 mg
- Phosphorémie : 19 mg
- Phosphatases alcalines : 27 U.B.

Dans les urines :

Le volume varie entre 110 à 300 cc/24 h.

La densité entre 1005 et I,018

Concentration uréique, du Cl, Na, K sont satisfaisantes

Pour 100 cc le Ca est à 7,2 mg/24 h. et Phosphore 0,28 mg/24 h.

AUTOPSIE le I9 Juin 1960 - I5 heures après la mort (Pr. NEZELOF)

Ascite très importante

Le foie est d'apparence normal, pèse 180 g.

Les voies biliaires sont perméables

L'insertion mésentérique est normale

La rate pèse 30 g

Les reins sont un peu congestifs et pèsent ensemble 40 g.

Dans la masse intestinale, le jéjunum apparaît très dilaté. Cette dilatation contraste avec le collapsus du colon. Sur toute l'étendue la muqueuse est sensiblement normale.

Le pancréas frappe par sa taille courte, sa mollesse et son aspect anormalement blanc. Il existe en outre , une hypertrophie et une induration du petit pancréas de Winslow.

La grande caroncule est en place.

Les vaisseaux abdominaux postérieurs sont également normaux. Aucune thrombose n'y est présente.

Dans le thorax, il existe un épanchement pleural gauche.

Le péricarde renferme une petite lame liquidienne.

Le coeur montre une hypertrophie du ventricule droit. La naissance des vaisseaux de la base s'effectue normalement. Il n'existe pas de malformation. Cependant, à la coupe on est frappé par l'existence de tâches blanchâtres sur le ventricule gauche.

Plusieurs côtes sont prélevées en vue d'une étude radiologique.
L'encéphale est normal et pèse 620 g
L'hypophyse est prélevée
Les antres sont étudiées. Il n'existe pas d'anteïte ;

L'étude histologique n'est pas gênée par la présence d'altérations post-mortem.

Celle-ci montre les lésions suivantes :

1 - Le pancréas est le siège d'une atrophie totale du parenchyme exocrine. Seuls demeurent, dans une masse lipomateuse, des îlots de Langerhans et quelques formations canaliculaires.

Le trajet des gros canaux pancréatiques et du canal cholédoque semble s'effectuer normalement. Des coupes sériées vérifient cette assertion.

Il n'existe dans cette lipomatose pancréatique ni précipité calcaire, ni dépôt d'hémosidérine, ni foyer inflammatoire, ni zone fibreuse qui puisse faire penser qu'il s'agit là d'un processus cicatriciel ancien.

2 - Une ostéomalacie très importante. Cette ostéomalacie est affirmée sur l'étude de la côte. Les radiographies systématiques des 3 arcs costaux montrent l'importance de ces microfractures et leur grand nombre.

Seuls quelques traits de fracture sont l'objet d'un processus réactionnel à type de cal.

3 - Le foie montre une hyperplasie conjonctive tout à fait nette des territoires des espaces-porte. Cette hyperplasie constitue l'amor-

ce d'une cirrhose septale. Il existe en outre, dans ces foyers d'assez nombreuses cellules inflammatoires. Aucune stéatose des hépatocytes, aucune rétention biliaire n'a été constatée.

4 - Le coeur montre une fibrose myocardique diffuse, de disposition étoilée comme on en a rencontré quelques exemples dans la maladie fibro-kystique du pancréas. Ces lésions de fibrose sont dépourvues d'éléments inflammatoires. L'endocarde et le péricarde sont normaux.

- l'hypophyse)
- l'encéphale) sont morphologiquement dans les limites de la normale
- les reins)

5 - Les surrénales montrent une atrophie certaine de la corticosurrénale. Il existe dans la médullo-surrénale et dans le tissu cellulo-adipeux péri-surrénalien, des petits foyers d'infarcissement sanguin.

6 - Les poumons ne montrent pas de lésions infectieuses. Les seules altérations présentes sont des lésions de collapsus et d'atélectasie.

7 - Pas d'anomalies de la muco-sécrétion.

CONCLUSION :

1 - Lipomatose pancréatique épargnant le tissu endocrine.
2 - Ostéopathie de carence, traduite par des lésions d'ostéomalacie et de nombreuses micro-fractures plus visibles radiologiquement que histologiquement.
3 - Lésions diffuses de fibrose myocardique d'origine certainement carencielles
4 - Ebauche de cirrhose septale.
5 - Atrophie cortico-surrénalienne.

RESUME

Une enfant de 9 mois 1/2 dont la soeur est décédée à 13 mois dans un tableau d'asystolie aiguë avec hypotrophie non expliquée présente depuis la naissance une anorexie importante sans vomissements des selles liquides. Elle est hospitalisée pour hypotrophie importante 3 K.600 à 8 mois avec syndrome carentiel, troubles respiratoires. Le test à la sueur normal fait écarter la mucoviscidose et on ne pousse plus les investigations pancréatiques car les infections associées dominent la scène clinique. Avant sa mort on est frappé par un gros coeur radiologique, une hépatomégalie progressive.

L'examen anatomique révèle une lipomatose pancréatique, une fibrose myocardique diffuse, une ébauche de cirrhose septale, une ostéopathie carentielle, une atrophie cortico-surrénalienne.

ETUDE CLINIQUE							ETUDE ANATOMIQUE						
										MICROSCOPIE			
Auteurs	Sexe et Age	Rappel clinique	Stéatorrhée (Etude de la fonction exocrine)	Diabète Douleurs Oedèmes Protidémie	Autres signes biologiques Test à la sueur Traitement substitutif	Cause de la mort	MACROSCOPIE	Graisse	Acini	Ilots de Langerhans	Canaux et Canalicules	Tissu interstitiel	Autres lésions
OPIE 1 910	G. 12 ans	Admis pour cellulite du cou Etat de nutrition moyen Diagnostic = Cellulite du cou	Pas de stéatorrhée	Pas de diabète		Septicémie	Poids du pancréas ; non précisé	lipomatose	Atrophie	Présents			Cirrhose hépatique gastrite chronique
ROSSLE 1 921	G. 12 ans	Admis pour infection cutanée Dans les antécédents, ictère et infections répétées.	Stéatorrhée	Pas de diabète Douleurs abdominales terminales.		Septicémie	Masse graisseuse ayant la même forme que le pancréas. Poids non précisé.	Infiltration graisseuse marquée	Rares, petits isolés en petits amas	Normaux	Canaux excréteurs, isolés dans la graisse.	Nul part image d'infection ni d'images cicatricielles	Stéatose hépatique et cirrhose modérée Hypertrophie chronique de la rate.
CLARKE et HADFIELD [illegible]	G. 5 ans 1/2	Admis pour infection	Selles graisseuses depuis l'âge de 5 mois	Pas de diabète Pas de douleurs		infection secondaire	Poids non précisé	Infection graisseuse marquée	Atrophie complète	augmentés en nombre			Stéatose hépatique
GROSS 1 936	G. 19 mois	Admis pour hypotrophie sévère Infection respiratoire D = Maladie caeliaque	Stéatorrhée	Ni diabète Ni douleur		Pneumonie toxicose	Poids non précisé	graisse +++	Atrophie complète	Normaux			
MANTELMAN 1 931	G. 9 ans	Traité pour péritonite tuberculeuse, ictère, lymphogranulomatose maligne D = Péritonite tuberculeuse et Hodgkin	Aucun signe pouvant faire penser à une insuffisance pancréatique.	Ni diabète Ni douleur		Hodgkin	Pancréas 290 grammes (N = 100) Forme normale	graisse +++	Rares amas d'acini	Normaux			Lymphogranulomatose amyloïdose des reins et de la rate.
[illegible] 1 [illegible]	? 2 ans	Né prématuré Hypotrophie Hospitalisé pour grave stéatorrhée Rachitisme +++	Stéatorrhée ayant débutée à l'âge de 6 mois dans les selles graisses neutres en grande quantité	Pas de diabète.		Bronchite	Pancréas 21 grammes (N = 7) Le canal excrétéur était le Santorini	graisse ++	Rares ilots glandulaires au milieu de la graisse	Normaux		Pas de fibrose	Cirrhose portale hépatique, jeune. Stéatose hépatique Pas d'emphysème, ni D.D.B. Bronchite et atélectasie
DAVIE 1 938	F. 4 mois	Idiote impotente. Toujours suivie médicalement, jamais malade Voracité ; amour exagéré des fruits. Constipation ++ Grosse et pâle	Selles jamais grasses, ni volumineuses, constipée Jamais d'examens chimiques des selles.	Non mentionés		Broncho pneumonie	Pancréas plus volumineux que normalement. Lobulation extérieure normale. Pâle, brillant. Canaux biliaires et pancréatiques normaux.	lipomatose +++	Rares ilots d'acini atrophiques + près du Wirsung	Ilots normaux	Présents	Pas de fibrose Peu de vaisseaux	Stéatose hépatique Pas d'anomalie du tube digestif.
WISSLER et ZOLLINGER 1 945 Cas 1	G. 14 mois 1/2	Admis à 2 mois pour dyspnée hypotrophie, pâleur, toux coqueluchoïde. Poussées diarrhéiques avec chute de poids. Anorexie. Distension abdominale D = Fibrose kystique du pancréas	Selles grasses, fétides, molles, volumineuses.	Non mentionés	Le régime sans graisse normalise les selles le régime avec graisses et légumes rend les selles énormes, 300gr./jour.	Infection pulmonaire	Pancréas rose blanchâtre, 6 grammes hypertrophie V.D. dilatation globale du coeur.	lipomatose +++	Rares reliquats de tissu acineux.	Hypertrophiés		Pas d'infiltrats inflammatoires	Stéatose hépatique diffuse, cirrhose insulaire Myocardite fibreuse. Bronchiolite purulente sans D.D.B.
Cas 2	F. 1 an	Troisième enfant les 2 premiers B.P. Stomatite aphteuse avec fièvre à 4 mois 1/2. Hospitalisé à 6 mois pour coqueluche hypotrophie ++ (4100gr.) Anorexie. D = F.K.P.	Stéatorrhée à rechutes à partir de 7 mois. Selles grasses, fétides, molles, volumineuses gouttelettes de graisses ++++ au Soudan	absents	Les extraits pancréatiques sont insuffisants pour améliorer les selles, c'est le régime sans graisse qui rend les selles plus petites et moins fétides.	Broncho pneumonie	Pancréas ne paraît pas augmenté de volume, lisse sans lobulation. Broncho-pneumonie sans D.D.B.	lipomatose +++	Rares acini isolés atrophiques	Hypertrophiés	Augmentation apparente des canaux excréteurs.	Légère hypertrophie des septa conjonctifs rares plasmocytes et lymphocytes périvasculaires.	Stéatose hépatique broncho-pneumonie
Cas 34512 Massachusetts Général Hospital 1 948	F. 13 ans	Cinquième née, les 2 ainés B.P. le 3ème D.C.D. à 8 mois de pneumonie trainante. Le 4ème D.C.D. à 8 semaines, vomissait depuis la naissance. Hypotrophie, voracité, hippocratisme, distension abdominale pas de retard osseux, ostéoporose.	Depuis la naissance. Graisses dans l'extrait sec 31,4. Vitaminémie A.100 U.I. Taux de prothrombine (N)	Glycémie à 87mg. % Protidémie 6,9% H.B.-12,2 mg. Douleurs abdominales 11 mois avant la mort.	Ca = 8,3mg.% P= 3,6mg.% Phosphatases alcalines = 8,6 U.B. Céphaline test +++ B.S.P. (N) Sulfamides et antibiotiques.	pneumonie. (Dyspnée orthopnée hépatomégalie E.C.G. = normal.	Poids non mentionné Emphysème, pus dans les bronches.	lipomatose +++	Atrophie complète	Normaux			Stéatose marquée du foie. Cirrhose biliaire Bronchite purulente Emphysème Bronchite chronique
ROYER 1 948	G. 1 an	A 6 mois a doublé son P.N. (6,800k.). A 7 mois conjonctivite rhinopharyngite depuis anorexie, diarrhée, hypotrophie. Hospitalisé à 9 mois. P=5,530 K. D = Maladie caeliaque. Rachitisme léger régressif.	A partir de 8 mois, 3 selles par jour, molles, fétides, abondantes. Extrait sec 44,4% Graisses neutres ++++ Taux de prothrombine 25"	Glycémie (N) Ni douleur Ni oedème	Calcémie (N) G.R. 3 800 000 H.B. 90% Trt. Amino-acides et diète à partir de 10 mois 1/2 Mais à 1 an P = 5 800 Grs.	Asphyxie fausse route alimentaire	Pancréas 21 grammes N = 7 grammes forme normale, ferme, pâle à la section. Voies biliaires normales.	lipomatose +++	Atrophie complète	Légère atrophie certains ilots ont l'air d'être centrés par 1 plasmode	Normaux	Pas de fibrose Le pancréas est recouvert d'une épaisse capsule fibreuse contenant des lipoblastes jeunes.	Stéatose hépatique légère.
BODIAN 1952 Cas 1	F. 10 mois	Cinquième né, 2 ainés B.P. 3ème décédé 5 mois gastro-entérite - 4ème décédé 6 mois pneumonie. A 6 mois avait doublé P.N. 6500grs. depuis diarrhée anorexie, à 7 mois erruption oedème. D = érythème par moniliase	Depuis l'âge de 6 mois selles gris jaunatres volumineuses mal odorantes.	Oedèmes des M.I. Face, paupières	G.R. 2 250 000 H.B. 50% Traitement antibiotique		Pancréas de volume normal Voies biliaires normales	lipomatose +++	Quelques acinis	Normaux apparente hyperplasie	Canaux normaux	Ni fibrose Ni inflammation Ni congestion Troncs nerveux normaux.	Stéatose hépatique sévère, légère fibrose septale Pas d'anomalie de la muco-sécrétion.
Cas 2	G. 9 mois	Troubles digestifs et pulmonaires apparus dès la naissance. Anorexie diarrhée, distension abdominale, arriéré mental. D = F.K.P.	Selles grasses, pâles, fétides. Le suc duodénal ne digère pas la gélatine à 1/6 ème	Absents		Broncho pneumonie	Masse à bord net et mou, surface lisse à la section îlôts de tissu gris rosé dans la graisse, voies biliaires normales.	lipomatose +++	Quelques acinis	Normaux	Canaux normaux Canicules normaux	Ni fibrose Ni inflammation Ni congestion Troncs nerveux normaux.	Stéatose hépatique légère. Pas d'anomalie de la muco-sécrétion.
[illegible] et BEAUTYMAN 1 952 Cas 1	F. 9 mois	Première enfant née à terme admise à 4 semaines pour pneumonie avec anémie, oedème, selles volumineuses D = F.K.P.	Stéatorrhée Pas de trypoine dans les selles et le suc duodénal	Oedème Protidémie 5grs.% (album. 2,68 glob. 2,32)	Traités comme une F.K.P. avec extraits pancréatiques bons résultats.	Anurie après sulfonamide pour infection respiratoire	Pancréas normal, en volume, aspect et position. Coupe : graisses et un peu de matériel granuleux. Voies biliaires normales	lipomatose graisse adulte ++	Absence complète	Ilots normaux	Canaux et Canicules normaux	Pas d'infiltrats interstitiels	Pas de stéatose ni de fibrose pancréatique pas de lésion pulmonaire Pas d'anomalie de la muco-sécrétion.
Cas 2	G. 6 jours	Deuxième enfant de la même famille né 23 mois après le 1er, admis pour imperforation anale fistule recto-uréthrale.				Après colostomie	A la place du pancréas on ne peut reconnaitre aucun tissu glandulaire prélèvement et coupe du tissu reliant rate et duodénum - Voies biliaires normales.	Tissu mésenchymateux lache lipoblaste et lipocyte voisinent	Rares acini	Image de Laguesse-BENSLEY communication entre Ilots et canaux	Très rares canaux	Pas de fibrose	Ni fibrose, ni stéatose hépatique pas de lésion pulmonaire, pas d'anomalie de la muco-sécrétion.
SEIFERT 1 956	G. 13 mois 1/2	Pyélite au 8ème mois de la grossesse. P.N. 3200grs. Hypotrophie depuis la naissance A 7 mois XEROPHTALMIE Admis pour broncho-pneumonie et hémiplégie gauche.	Selles grasses à partir de 8 mois, la mère les attribue à l'huile de foie de morue.	Absents	A la Rx. cardiomégalie ++ Alors diagnostic = cardiopathie congénitale endocardite et embolie cérébrale. Xerophtalmie guérie par l'huile de foie de morue	Défaillance cardiaque aiguë	Pancréas = 40grs. gris blanc, dur sans lobulation-cardiomégalie-fibrose diffuse du myocarde. Ramollissement cérébral pariétal droit.	lipomatose +++	Rares acini atrophiés sans granulation visible	Ilots normaux	Canaux partiellement collabés et tissu épithélial parfois abrasé.	Ni fibrose Ni inflammation Autour des canaux et des vaisseaux quelques cellules rondes	Stéatose hépatique diffuse - Cicatrices interstitielles et amas de cellules rondes dans le foie - Fibrose myocardique étendue. Lipomatose parotidienne
Cas personnels I - D...Patrick	G. 9 ans 1/2	P.N. = 4500 grs. Début = 2 mois au sevrage Diarrhée, vomissement, hypotrophie. D = Agénésie exocrine	Stéatorrhée Graisses neutres Digestion trypsique nulle. Suc duodénal pas d'enzymes	Glycémie à jeun 0,88 à 1,20 G. orale plate Protidémies (N)	Ca = 9mg%, P = 4,5mg% Phosphatases = 7 U.B. TEST A LA SUEUR = NORMAL Ext. panc. = amélioration Vit. B12, ecbolique cortancyl, amélioration.	Leucose à monocytes	Pancréas 170grs. blanc jaunâtre ferme, lisse.	lipomatose +++	Rares acini atrophiés dégranulés	Ilots normaux cellules normales	Canaux et canalicules normaux	Ni fibrose Ni inflammation Quelques foyers de cytostéatonécrose.	Stéatose hépatique discrète. Leucose à monocytes, [illegible]
II - P...Sophie	F. 9 mois 1/2	Soeur morte asystolie aiguë et hypotrophie à 13 mois. Admise pour cachexie, anorexie, vomissements, rachitisme +++	Selles fréquentes liquides depuis la première semaine de la vie.	Glycémie 1,12 Protidémie 7,2	TEST A LA SUEUR = NORMAL Ca = 8,3mg%, P = 1,9mg% Lipémie. Phos. AL. = 27 U.B.	Asphyxie défaillance cardiaque	Pancréas court, mou, blanc, fibrose myocardique, osteomalacie	lipomatose +++	Rares acini atrophiés dégranulés	normaux	normaux	Ni fibrose Ni inflammation Ni hémorragie	Fibrose myocardique étendue, amorce d'une cirrhose septale du foie.

DESCRIPTION CLINIQUE

Dans tous les cas étudiés il n'est pas noté de manifestations pathologiques dans les antécédents.

Par contre, dans la fraterie de l'enfant quand cela est précisé il n'en est pas de même. Et il s'agit alors de naissance successive.

Dans le cas 34.512 du Massachusets Hospital, l'enfant est la 5ème née, les 2 ainées sont bien portants mais les 3ème et 4ème enfants sont morts l'un à 8 mois de pneumonie trainante, l'autre à 2 mois de vomissements qui remontaient à la naissance.

Dans la première observation de BODIAN il s'agit aussi de la cinquième enfant d'une famille où les deux premiers sont sains et les 3ème et 4ème sont morts à 5 mois de gastro-entérite pour le 3ème et à 5 mois de pneumonie pour le 4ème.

Les malades de LUMB et BEAUTYMAN frère et soeur atteints de la même maladie naissent à 23 mois d'intervalle.

Dans notre cas 2 (P... Sophie) l'enfant était la deuxième , sa soeur ainée de 24 mois avait toujours été chétive pesant à 13 mois 7 Kg.200 et était morte dans un tableau d'insuffisance cardiaque aiguë évoluant en 20

jours. La vérification anatomique n'a pas été pratiquée.

La grossesse de la mère est en règle normale, notons cependant dans le cas de SEIFERT et notre cas 2 des pyélites fébriles au 4ème mois I/2 et au 8ème mois de la gestation.

L'accouchement est normal, à terme . Un cas de prématurité SIWE. Le poids de naissance est normal et oscille entre 2 K.720 à 3 K.400, cependant D... Patrick pesait 4 K.500 .

A la naissance ces enfants sont bien conformés et leur morphologie est tout à fait normale. Il n'est noté aucun accident durant cette période néo-natale. Dans les I8 cas qui servent de base à notre étude on ne relève aucun Iléus méconial, aucune évacuation anormalement prolongée du méconium.

Ce qui va bien avec les notions admises pour la mucoviscidose et pourrait servir d'argument dans une discussion diagnostique. Jamais encore l'état physico-chimique du méconium de ces enfants n'a été étudié. Il n'est pas fait mention d'ictère physiologique prolongé.

Nos deux malades viennent de Neuville-les-Dieppe, mais il n'existe aucune parenté entre eux.

Dans sa forme typique , la maladie va se manifester par un trépied symptomatique, semblable au trépied caeliaque définit par ANDERSEN et DI SANT'AGNESE:

- diarrhée
- hypotrophie
- distension abdominale

1/- La diarrhée est une stéatorrhée :

Son début est très variable :

- parfois dès la naissance ;

- parfois au bout de 2 ou 3 mois ;
- ou bien à l'occasion du sevrage, ou de l'adjonction au régime de graisses supplémentaires ou de légumes qui révèlent alors le volume exagéré de ces selles.

Leur nombre est variable de 3 à 8 par jour, émises sans douleurs, sans coliques, elles frappent par leur abondance 200 à 400 grammes chez un nourrisson alors que la moyenne de l'adulte est de 300 grammes d'un nourrisson de 4 à 5 grammes par kilog et par jour.

Mais aussi par leur odeur fétide, nauséabonde "offensive" comme dit BODIAN. Ce simple fait même si elles semblent normales doit attirer l'attention. Par ailleurs elles sont molles, flasque "en bouse de vache". Elles sont habituellement décolorées grisâtres, jaunâtres, jaune-grisâtres. Leur composition n'est pas homogène elles contiennent des débris non digérés , ressemblent à une bouillie d'avoine.

Enfin, caractère essentiel, elles sont grasses, tachant le linge, laissant une empreinte graisseuse sur le papier buvard, parfois on retrouve des gouttelettes de graisse flottant dans le pot de chambre.

Il est nécessaire de recueillir ces selles, d'en noter la fréquence et le poids quotidien. C'est un excellent élément pour juger de l'efficacité de la thérapeutique substitutive.

Parfois alternant avec les fèces que nous avons décrites ou survenant à l'occasion d'une surcharge graisseuse dans le régime,de véritable émission d'un liquide huileux. A tel point que la mère du malade de Seifert croyait qu'il s'agissait de l'huile de foie de morue qu'elle administrait à son enfant.

L'évolution de cette stéatorrhée est capricieuse :

- elle peut persister invariable tant qu'un traitement n'est pas administré,
- elle peut plus souvent encore disparaitre sans raison apparente, rassurant à tort la famille et le médecin,
- réapparaître à l'occasion d'un écart de régime, d'une surcharge en graisse ou simplement d'une prise exagérée de légumes, le plus souvent c'est une infection intercurrente qui revalorise le trouble latent.
- enfin, elle est apyrétique en dehors des infections intercurrentes.

Mais soulignons pour terminer que parfois les selles n'ont rien de particulier apparemment (OPIE, HANTELMAN). Enfin dans le cas de DAVIE malgré la voracité de l'enfant il s'agissait d'une constipée habituelle.

Les autres signes digestifs qui accompagnent ce trouble du transit sont :

- L'anorexie en règle, il n'y a que 2 exeeptions, la malade de DAVIE dont la voracité contrastait avec une courbe de poids stationnaire et le cas 34.512.
- Les vomissements inaugurent la maladie très souvent en même temps que la diarrhée, ils se calment en général au bout de quelques mois. Ces vomissements semblent pour une grande part en relation avec l'anorexie. Ils sont rares après 2 ans.
- Rappelons encore qu'il n'y a pas de douleurs abdominales comme on en voit dans les pancréatites interstitielles (NEZELOF). Il n'a jamais été signalé de syndrome de compression en cas de gros pancréas lipomateux. La masse hypertrophiée n'a pas été perçue cliniquement.

2 - L'hypotrophie avec syndrome de dénutrition

Est un signe constant. Son importance diagnostique est considérable. Sa seule constatation doit faire donner toute sa valeur à des troubles du transit que l'on aurait pu négliger. C'est souvent le motif de la consultation et à cette occasion on retrouve la stéatorrhée.

Alors que le poids et la taille étaient normaux à la naissance ; que souvent pendant un laps de temps de 4 à 8 mois ou plus les courbes pondérale et staturale ont été normales ; dès que surviennent les troubles digestifs on note une stagnation du poids, parfois une chute catastrophique, une fonte du panicule adipeux , une diminution de volume des masses musculaires, et un arrêt plus discret de la croissance en longueur.

Cet état va se péréniser avec des hauts et des bas. Et peu à peu au cours des mois et des ans, le retard se solde par semestre puis par année, un, deux, trois ans de retard sur le poids et la taille normale.

Comme corrolaire de cet état la radiographie va objectiver un retard d'âge osseux de un an à deux ans et demi (Obs. 1)

Cependant dans le cas 34.512, il n'y avait pas de retard de l'âge osseux, mais une ostéoporose allant avec un syndrome de dénutrition et les troubles de l'absorption, on observe parfois un oedème des membres inférieurs, de la face (BODIAN, LUMB et BEAUTYMAN), mais pas d'anasarque comme chez l'adulte (DUBOIS-FERRIERE, ROBSON et SCOTT) : dans ces cas de l'enfant la protidémie n'a été dosée qu'une fois (LUMB et BEAUTYMAN) elle était à 5 g %. Mais l'hypoprotidémie est toujours retrouvée chez l'adulte présentant des oedèmes , quand elle est recherchée.

Il existe un exemple d'ostéoporose (34.512) ; deux cas de rachitisme floride (SIWE, Obs. 2). Dans le cas de HØYER les signes de rachitisme légers disparaissent.

Le malade de SEIFERT présente à 8 mois une xérophtalmie qui s'amende au bout de plusieurs semaines avec l'huile de foie de morue.

Dans les deux cas où elle a été dosée (cas 34.512 et Obs. n° 1) la vitaminémie A était normale aucune observation ne signale une hypoprothrombinémie en rapport avec une avitaminose K.

Il est difficile d'attribuer actuellement les manifestations cutanées observées (BODIAN, Obs. n° 2 , à une carence en vitamines du groupe B.

Rappelons un cas de glossite (. Obs. n° 2) ce fait est retrouvé chez l'adulte (DUBOIS-FERRIERE).

Enfin, l'anémie est quasi constante modérée, hypochrome ou normochrome.

Il n'y a pas de troubles hydroélectrolytiques du sérum en dehors de complications.

Hormis l'éventualité d'un rachitisme, calcium, phosphore, phosphatases alcalines sont normaux (Obs. n° 1., cas 34.512) Obs. n° 2 grande rachitique, les phosphatases alcalines étaient de 27 U.B., le Ca à 8,3% et le P ; à 1,7%.

L'hypoprotidémie quand elle existe se ferait surtout au dépens des albumines. Mais des recherches supplémentaires sont nécessaires quoique a priori il n'y ait aucune raison de trouver des résultats dissem-

blables entre cette maladie et les autres insuffisances pancréatiques.

Dans notre cas n°1 il existait une augmentation légère des globulines alpha 2 et béta, aux examens électrophorétiques répétés.

Dans le cas n 2 il existait à un seul examen, une augmentation des gamma globulines.

3 - La distension abdominale

Frappe dès l'examen. Elle est surtout nette au bout de quelques mois contrastant avec l'émaciation du reste du corps. Le ventre est mou, flasque, parfois gargouillant. Conséquence des troubles digestifs, de l'hypotrophie, avec hypotonie musculaire, elle n'a rien de caractéristique. Cependant, elle est quasi constante et achève de donner à ces malades un aspect particulier.

4 - Les autres signes :

Le reste de l'examen précise une notion théorique essentielle l'intégrité du parenchyme pulmonaire clinique et radiologique.

Nous disons théorique car ces malades, très fragiles, font souvent des infections pulmonaires. Ceci explique qu'à partir du moment où la fibrose kistique du pancréas a été mieux connue, on en tirait argument supplémentaire pour porter ce diagnostic (WISSLER et ZOLLINGER, BODIAN, LUMB et BEAUTYMAN) sinon on parlait de malade caeliaque (HØYER). Cependant, on ne note pas l'emphysème si évocateur de la mucoviscidose.

Le foie est souvent augmenté de volume. Il faudra interpréter cette hépatomégalie, ce n'est pas toujours facile : stéatose qui régressera avec le traitement diététique et les extrait pancréatiques.

Foie congestif au cours d'une infection respiratoire ou d'une fibrose myocardique. Quant à la discrète fibrose septale retrouvée anatomiquement elle ne semble pas en cause. Il n'a été noté ni ascite, ni circulation collatérale, ni signe d'insuffisance hépato-cellulaire.

L'ascite découverte à l'autopsie de (obs. n° 2) semble pouvoir être attribuée à l'asystolie et non pas à l'amorce de cirrhose septale découverte histologiquement.

La rate est normale.

La fièvre s'allume au cours des épisodes infectieux.

Les infections cutanées sont fréquentes, de type staphylococcique.

Enfin, le développement psychomoteur est parfois un peu lent (Obs. n° 2) parfois tout à fait normal (Obs. n° 1).

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Visent à affirmer la stéatorrhée
- prouver le déficit pancréatique et éliminer un trouble primitif de l'absorption intestinale
- Contrôler que la composition électrolytique de la sueur est normale.

L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU PANCREAS EXOCRINE

Comprend des méthodes indirectes et directes.

A - Les méthodes indirectes objectivent les conséquences de l'achylie pancréatique :

1 - L'étude des selles renseigne sur la digestion des lipides, protides et glucides.

a - La stéatorrhée est recherchée après avoir éliminé les causes d'erreurs (M. LELONG, J. COLIN et C. POLONOVSKI) sur des selles fraiches.

- Recherche microscopique des graisses au Soudan Acétique à froid les graisses neutres se colorent sous forme de petites bulles rouges. Puis on chauffe la préparation et les acides gras, et les savons se colorent à leur tour. La cotation se fait en plus. On considère comme pathologique, graisses neutres +++,

acides gras, savons ++++. Méthode simple, pratique elle doit être pratiquée au moindre doute et repetée. Elle a une bonne valeur d'orientation. La stéatorrhée détectée de la sorte est faite en majeur partie de graisses neutres (cas 1 WISSLER et ZOLLINGER, HØYER).

- Les dosages apprécient avec plus d'exactitude la quantité de graisses éliminées par 24 heures.

  Le rapport $\frac{\text{Lipides}}{\text{poids sec des selles}}$ varie entre 17% (enfant nourri au sein) et 36% (enfant nourri au lait de vache). Ce pourcentage est d'autant plus bas que l'enfant est plus âgé et reçoit une alimentation plus riche en cellulose.

- La méthode des bilans apprécie l'absorption et l'assimilation, elle est plus satisfaisante, mais nécessite un personnel compétent. Le taux d'assimilation est normalement de 95% chez les enfants nourris au sein. Il tombe à 93% chez les enfants nourris au lait de vache. Nous n'avons pas pratiqué cette exploration.

b - La digestion protidique

- Par la recherche microscopique de fibres musculaires après 18 mois ou même 10 mois.
- Avant cette date on recherche la trypsine fécale par la méthode de Shwachman.

Dans notre cas 1, même à 4 ans 1/2 la digestion trypsique se faisait au 1/50ème ou était nulle.

c - La digestion glucidique

Evalue la quantité d'amidon dans les selles par la coloration au Lugol. Elle est difficile à interpréter.

2 - Les épreuves de traversée intestinale

a - Traversée des lipides :

- Epreuve d'hyperlipémie alimentaire

Il n'y avait pas d'ascension de la lipémie post-prandiale dans notre cas n° 1. Mais l'on sait que la courbe est aplatie dans toutes les stéatorrhées quelle qu'en soit la cause.

On peut en rapprocher l'épreuve d'hypervitaminémie A de plus de valeur.

- Epreuve de l'iodurie provoquée

Pas d'iodurie après ingestion de lipiodol

En revanche iodurie subnormale après absorption de savons iodés. Cela est retrouvé dans notre obs. n° 1 actuellement on dispose également des épreuves avec l'iode marqué oule brome radioactif. L'iodurie est inchangée par absorption de sels biliaires (obs. n° 1) contrairement à ce qui se voit dans la sprue (FRAZER)

b - Traversée des protides

- Par étude de l'hyperamino-acidémie provoquée (West). Courbe aplatie dans l'achylie ancréatique. Elle était normale chez D.. Patrick 4 ans I/2.

En voici le détail après ingestion de gélatine.

- Instant O	= 3mg55	Azote	pour 100 cc
- 3/4 d'heure après	= 4mg20	"	"
- 1 h.1/2 "	= 5mg35	"	"
- 5 heures "	= 3mg75	"	"

Soit une augmentation maximum 1 h.1/2 après l'ingestion de gélatine = 57%. Ce fait habituellement interprété comme signant une insuffisance partielle du pancréas. Etant donné les résultats du tubage, un instant fut soulevée l'hypothèse d'une insuffisance dissociée, portant surtout sur la lipase, peut-être même existait-il une activité anti-lipasique dans le suc duodénal

(Dr. ROYER). En effet le mélange du liquide duodénal du malade dont l'activité lipasique est à 2 et de celle d'un témoin où elle est à 36, réduit celle-ci à 10.

c - Traversée des glucides

- L'hyperglycémie orale est normale contrairement à ce qui se voit dans les syndromes de malabsorption. A notre étonnement à la première hospitalisation D... Patrick avait une courbe plate : flèche à 1,18 au bout de 30' et glycémie à 0,98 au bout d'une heure. Mais ultérieurement ces épreuves furent retrouvées normales, glycémie à 1,62 1 h. après l'absorption de glucose.

Signalons l'intérêt de l'épreuve au D-Xylose, elle est normale dans les achylies pancréatiques

3 - Les conséquences du défaut de digestion peuvent être :

- L'hypoprotidémie avec chute surtout des albumines
- L'hypolipémie, la chute conjointe du taux des vitamines li posolubles. Avec leurs conséquences métaboliques, sanguine, osseuses ; toujours faire un bilan complet de ces malades. Cependant, il ne faut pas s'étonner si on ne les retrouve pas toujours. La lipase pancréatique n'entre que pour 1/3 dans la dégradation des graisses (FRAZER).

Les suppléances par la flore intestinale sont bien connues.

L'absorption est aussi sous la dépendance de la motricité intestinale, du type de régime et de bien des facteurs mal précisés. Ceci doit rendre prudent quand il s'agit d'évaluer le début probable de la malade.

Dans la fibrose kystique du pancréas, on connait entre autre le cas de SHOHL où l'absorption lipidique était de 87%, les deux cas de WISSLER et ZOLLINGER où elle était de 90% et 87%. Dans

les cas de lipomatose, ceux d'OPIE où il est précisé qu'il n'y avait pas de stéatorrhée et celui d'HANTELMAN ou rien ne pouvait faire penser à une insuffisance pancréatique.
Dans l'exemple rapporté par BERESFORD et OWEN en 1957, il s'agissait d'un homme de 23 ans hospitalisé pour pneumopathie aiguë qui meurt de bronchopneumonie, nulle part il n'est fait mention de diarrhée ou stéatorrhée, cependant l'anamnèse apprend qu'il avait souffert de "maladie caeliaque dans l'enfance".

4 - Enfin la contre-épreuve thérapeutique

Est d'un grand intérêt. L'administration d'extraits pancréatiques normalise la digestion graisseuse et protidique et par conséquent la traversée intestinale. Ce fut le cas pour D... Patrick.

Cependant, nous voulons insister sur l'effet isolé d'un traitement comprenant acide folique, vitamine B12, vitamine C, puis Delta Cortisone. Ses effets furent surprenants et presque équivalents à ceux de l'extrait pancréatique sur la digestion des graisses, plus que des fibres musculaires, sur le transit du lipiodol. L'explication est difficile, de ce traitement de la sprue qui améliore tellement une achylie pancréatique. Notons que l'amélioration s'accompagnait d'une diminution de la motricité intestinale et de la putréfaction. L'enfant recevait également un gramme d'Erythromycine. De tout sens ce fait est à retenir pour la conduite thérapeutique.

B - La mise en évidence directe du déficit par tubage et l'évaluation des ferments avant et après sécrétine est la meilleure épreuve fonctionnelle. Elle n'est pas en défaut (BODIAN cas 2) (LUMB et BEAUTYMAN, cas personnels). Mais elle est d'une réalisation délicate chez un nour-

risson fatigué, dénutri souvent anoxique du fait d'une complication pulmonaire. On la réservera pour les périodes d'accalmie.

C - La composition électrolytique de la sueur :

Une concentration sudorale en sodium supérieure à 80 meq par litre ou une concentration au chlore supérieure à 70 meq par litre est évocatrice de mucoviscidose.

Ce test d'un intérêt pratique énorme, pratiquement toujours anormal dans la fibrose kystique du pancréas était normal dans nos deux cas. C'est à notre connaissance la première fois qu'il est pratiqué dans une lipomatose essentielle de l'enfant. Mais du fait même de sa valeur, il risque de faire arrêter les investigations sur la fonction pancréatique s'il est normal. La fibrose kystique étant si fréquente et l'hypoplasie exocrine si rare. C'est ce qui est arrivé pour notre deuxième malade (P... Sophie).

D - Autres explorations

Signalons que l'amylasémie dans notre observation n° 1 était abaissée à 12 unités comme dans les fibroses kystiques du pancréas.

- Le transit baryté pratiqué chez D... Patrick est un peu accéléré, l'émulsion de la drogue opaque dans l'iléon terminal semble témoigner d'un trouble de l'absorption intestinale à ce niveau. En fait, donc rien de bien spécifique.

D'autres épreuves biologiques ont une valeur négative, nous en reparlerons au diagnostic différentiel.

Enfin, la biopsie du grêle si elle était pratiquée devrait être normale comme dans la fibrose kystique du pancréas (RUBIN et Coll.).

VARIANTES CLINIQUES

Certaines associations morbides doivent être soulignées :

1 - Avec une fibrose myocardique :

Trois fois sur 18 cas (WISSLER et ZOLLINGER, SEIFERT) (Obs. n° 2).

Dans le cas de WISSLER et ZOLLINGER rien n'a attiré l'attention vers le coeur, la symptomatologie était celle d'une bronchopneumonie mais anatomiquement il n'y avait qu'une bronchite purulente sans atteinte parenchymateuse.

En fait après coup on peut se demander si la toux coqueluchoïde, la dyspnée qui remontait à l'âge de 2 mois ne peuvent lui être attribuée.

Le malade de SEIFERT présentait une cardiomégalie radiologique et des signes d'insuffisance cardiaque, mais la présence d'une hémiplégie a orienté vers une endocardite avec embolie cérébrale.

Pour P... Sophie on avait bien noté un coeur un peu gros sur les clichés, mais l'E.C.G. n'objectivait que des signes d'hypertrophie droite. Son état respiratoire suffisait à expliquer l'anomalie (Dr. CORONE)

Soulignons cependant que l'asystolie est plus souvent en rapport avec l'état pulmonaire chez ces malades.

2 - Avec une arriération ou un syndrome neurologique précis :

- Deux arriérés mentaux (DAVIES, BODIAN)
- Une hémiplégie (SEIFERT)

3 - Avec des infections cutanées :

- Cellulite du cou (OPIE, ROSSLE)
- Furoncle à répétition (abcès sous-cutanés (D... Patrick, P... Sophie)
- Erysipèle (WESSLER et ZOLLINGER) relevons en passant que cette malade avait présenté à l'âge de 4 mois une stomatite aphteuse et que sa maladie n'avait commencé qu'un mois plus tard.

4 - Avec des infections pulmonaires dans près de la moitié des cas :

- Bronchopneumonie, parfois par fausse route lors du gavage,
- Bronchite purulente
- Pneumonie
- Grippe.

Parmi les complications pulmonaires, rappelons que les fractures de côte multiples des grands rachitiques, comme ce fut le cas pour P... Sophie, peuvent expliquer pour une grande part la détresse respiratoire.

5 - Avec une malformation digestive, un seul exemple le deuxième de LUMB et BEAUTYMAN ; Imperforation anale, fistule recto-uréthrale.

6 - Avec un ictère à rechute dans les antécédents, le cas de ROSSLE.

7 - Enfin, il est curieux de constater que sur 18 cas il y a deux évolutions malignes :

- Maladie de Hodgkin tuant à 9 ans le malade de HANTELMAN
- Leucose à monocytes dans notre premier cas.

8 - Le pancréas endocrine est indemne dans toutes les observations de lipomatose essentielle de l'enfant que nous étudions.

Il n'en est pas de même chez l'adulte où l'on note parfois un diabète, mais en règle après 50 ans. Sur les 8 cas de la littérature connus de BAGGENSTOSS en I959, deux avaient un diabète, un homme de 76 ans (ARTIGAS), une femme de 72 ans (BARTHOLOMEW-BAGGENSTOSS).

On a signalé chez l'adulte l'association avec un myxodème (MEUWEN) un goître exophtalmique et diabète (GRAEV) une sclérodermie (BERESFORD et OWEN).

On a souvent parlé d'insuffisance surrénale chez l'adulte à cause de la pigmentation brunâtre parfois associée, mais elle survient dans un syndrome polycarentiel ressemblant à celui de la sprue avec glossite.

Nous n'avons aucune notion sur la puberté de ces enfants.

EVOLUTION - CAUSES DE LA MORT

Notre étude étant basée sur des cas prouvés anatomiquement, passons d'abord en revue les causes de la mort :

- Avant tout infection respiratoire (8 cas)
- Puis infection d'autres natures : 2 septicémies, 2 états infectieux mal définis,
- Puis deux cas de défaillance cardiaque aiguë.
- Une maladie de Hodgkin, une leucose aiguë
- Une fausse route respiratoire
- Une mort opératoire. Une mort par anurie à la sulfonamide.

On voit donc qu'un diagnostic précis et par voie de conséquence un traitement convenable peut améliorer grandement le pronostic en fortifiant le terrain.

Les antibiotiques seront sans doute à l'avenir l'arme la plus efficace.

A priori le pronostic , passé le cap dangereux des premières années doit se présenter sous un jour favorable si un traitement efficace est appliqué.

En cas d'Achylie pancréatique isolée. On note pour le malade de ANKE qui avait 14 ans 1/2 un certain retard staturo-pondéral. FREUDENNBERG

en 1954 à propos de 3 malades insiste sur le fait que le retard de développement et de croissance était plus léger que celui observé habituellement dans la fibrose kystique ; mais il rappelait les cas de la littérature où il existe un plus grave retard. Il pensait pouvoir attribuer ce fait à un degré plus marqué d'hypoplasie.

Il est vraisemblable qu'avec les modalités thérapeutiques actuelles ces notions seront à réviser.

ETUDE ANATOMIQUE

MACROSCOPIQUEMENT

LE PANCREAS occupe sa situation normale.

Dans le cas 2 de LUMB et BEAUTYMAN les auteurs pratiquèrent l'étude histologique du tissu reliant rate et duodénum. Ce tissu ne ressemblant plus du tout à du pancréas normal.

En règle, la masse adipeuse qui remplace la glande a gardé la forme de celle-ci et la confusion n'est guère possible.

Ce qui a frappé souvent les pathologistes d'adulte et d'enfant, c'est l'importance de la masse adipeuse. Le poids moyen du pancréas de l'adulte est pour TESTUT de 70 grammes chez l'homme et de 66 grammes chez la femme ; avec cependant de notables variations de 33 à 150 grammes.

Pour SAPHIR, de 90 à 120 grammes.

HANTELMAN le premier, chez un enfant de 9 ans, trouva un pancréas pesant 290 grammes. La limite supérieure de la normale, à cet âge, étant de 100 grammes. Cet auteur créa à cette occasion le terme de "Lipomatose pseudo-hypertrophique."

Cette hypertrophie se retrouve dans le cas de HØYER : pancréas 21 g (N = 7) chez un enfant de 9 mois ; de SIWE, 21 g. (N= 7 à 15) chez un

enfant de 2 ans, de SEIFERT, 40 g. à 13 mois 1/2.

Dans notre cas n°1 le pancréas pèse 170 grammes (100 g N.)

Ce fait, est d'ailleurssouvent noté chez l'adulte . DUBOIS-FERRIERE : 315 grammes, ROBSON et SCOTT : 170 g., BAGGENSTOSS : 165 g. , GRAEV : 230 g., SPAMPINATO: 365 g., BERESFORD et OWEN : 185 g. et 330 g. Et ce, aussi bien dans la lipomatose dite "Essentielle" par de GAETANI (1935) cité par GRAEV, que dans les lipomatoses secondaires à un obstable. De GAETANI, 265 g. le canal de Wirsung est oblitéré par un tissu fibreux. PEPERE (1922) rapporte 3 cas de 386, 225 et 262 grammes.

Les dimensions sont peu augmentées en longueur ; c'est surtout sur la hauteur et la largeur que se fait l'accroissement, donnant un aspect trapu, en triangle isocèle à la coupe, mais à bords émoussés, arrondis.

Ainsi le tissu est sous tension dans la capsule propre de la glande, qui lui donne son autonomie et le pancréas apparaît lisse, ayant plus ou moins perdu sa lobulation.

Il est habituellement ferme et résistant, rarement mou.

La couleur est celle de la graisse, blanc jaunâtre, tirant sur le safran, comme la graisse épiploïque, ou blanc grisâtre, ou même plus blanche encore, ivoire, presque translucide.

A la coupe - qui se fait sans résistance particulière - ce n'est que de la graisse dans laquelle une observation attentive trouve un semis de taches miliaires gris rosé sur le tissu frais, grisâtre sur les pièces fixées. Ce sont les reliquats de tissu glandulaire.

Quant aux canaux excréteurs ils sont par définition dans l'affection que nous étudions, libres de calcul, non sténosés, non comprimés. Si chez l'adulte on peut juger de son état macroscopiquement, pour notre part, nous nous jugeons en règle incapable, surtout chez le petit enfant, de dire si les canaux sont normaux ou atrésiques sur l'examen à l'oeil nu. D'ailleurs la pratique de l'injection des pancréas de tout-petits montrant sur les clichés dans des glandes normales des canaux filiformes, nous enseigne la prudence.

Aussi si l'on ne peut injecter le Wirsung ou la Santorini - ce qui est habituellement difficile, voire impossible - on doit faire des prélèvements en bloc de la jonction duodéno-céphalique, au niveau de la papille, pour coupes sériées. Dans les très petits pancréas, on peut inclure toute la tête et une grande partie du corps dans un même bloc. A moins que l'on préfère faire des coupes au macrotome.

Dans le cas de SIWE le canal excréteur du pancréas était le Santorini, dans celui de SEIFERT une véritable embouchure du Wirsung.

L'étude de la lipomatose a moins d'intérêt. Le pancréas de DAVIE et celui de notre cas cas n° 1 flottaient dans l'eau.

Rappelons que le poids spécifique du pancréas est de 1,040 à 1,050 pour ASSMAN, cité par TESTUT.

En 1940, FARINA et FUMAGALLI, à l'occasion d'une revue sur la lipomatose de l'adulte, décrivent une méthode quantitative de mesure de la graisse et établissent un taux normal de 8 à 10% du poids total du pancréas chez les sujets jeunes et de 8 à 15% chez les sujets âgés. Cette évaluation de la quantité de graisse est intéressante pour juger la réalité d'une lipomatose chez les obèses. Sur 15 pancréas de sujets présentant une obésité considérable, ils trouvent un taux normal chez 9 sujets, un taux légèrement augmenté chez 6 sujets. Ils définissent alors la lipomatose comme étant : " un excès considérable et anormal de graisse dans le pancréas associé à

une réduction du parenchyme". On n'a pas fait d'étude quantitative chez l'enfant, tant cette masse de graisse, souvent hypertrophiée, constratant avec l'émaciation générale , est patente et ne pose de problèmes avec aucun des cas limites.

Enfin, dans le cas n° 1 (D... Patrick) nous avons trouvé au niveau de la tête, indépendants des canaux, quelques petits nodules crétacés, friables, de la dimension d'un grain de riz ou d'un pois.

Tout le reste des constatations comporte en règle une énumération de caractères négatifs. Le pancréas n'est pas congestif en périphérie, ni à la coupe. La capsule est normale.

Il n'y a pas d'adhérences anormales avec les viscères avoisinants, pas de péritonite plastique en regard de la glande. Aucun nodule blanchâtre, crétacé loco-régional ou à distance sur le péritoine.

Pas d'anomalie des ganglions régionaux.

Les voies biliaires sont normales.

La rate et les vaisseaux spléniques sont indemnes.

Les ganglions mésentériques normaux, eu égard à la fréquente hypertrophie et congestion de ceux-ci à cet âge.

Le grêle n'est ni oedématié, ni congestif.

Le colon normal.

Par contre, le foie est en règle stéatosique, parfois parsemé de cicatrices stellaires, signant la fibrose septale. Il n'y a pas de kyste intrahépatique ou sur la surface du pancréas. Les surrénales sont souvent jugées atrophiques, mais le poids n'est pas précisé. Les reins normaux, non malformés.

Il faut surtout chez l'adulte rechercher une association très fréquente : l'ulcère pylorique ou duodénal (OLIVIER-PASCUAL-LEGER).

L'examen de la cavité thoracique revêt une grande importance .

On ne retrouve pas l'aspect typique noté dans la mucoviscidose. Emphysème des lobes supérieurs se croisant en pans de veste, nodules bronchopneumoniques des lobes inférieurs.

Si la bronchopneumonie est trouvée parfois (DAVIE, WISSLER, ZOLLINGER, BODIAN) la répartition des lésions n'affecte pas une topo - graphie particulière.

Ce qui compte, c'est de préciser l'absence de malformations antérieures à la surinfection : dilatation des bronches, kystes intra-pulmonaires, ce qui est la règle. On ne retrouve pas non plus ce mucus épais, collant à la trachée et aux bronches.

On étudie avec grand soin le coeur. Trois fibroses myocardiques (WISSLER et ZOLLINGER, SEIFERT, cas personnel) avec cardiomégalie sont notées.

Cette myocardite fibreuse, dans notre cas du moins, elle est peu détaillée dans les descriptions des auteurs sus-cités, ressemble point par point à celle qui est trouvée dans la fibrose kystique du pancréas (KINTZEN, FERR , POWELL et coll., ESTAGER, NEZELOF et LANCREY). Prédominant sur le ventricule gauche, mais diffusée à tout le myocarde, apparaissant sous l'aspect de taches blanches, d'aspect cicatriciel, ces traînées blanchâtres sont tantôt en plages étoilées, tantôt allongées. Dans les formes importantes, ces territoires s'anastomosent. La fibrose prédomine parfois dans la région sous-endocardique. L'endocarde est respecté. Il n'y a pas de malformations congénitales associées.

Dans le cas de SEIFERT il existait également au niveau du cerveau un ramollissement pariétal droit, et par endroit, de petites cicatrices gliomateuses. Au niveau de la parotide une lipomatose avec fibrose péricanaliculaire est signalée par cet auteur.

ETUDE HISTOLOGIQUE

La lésion est faite essentiellement de deux éléments : lipomatose considérable du tissu interstitiel, atrophie extrême du système nerveux.

L'infiltration graisseuse est le fait le plus saillant. Il s'agit d'une graisse parfaitement mature, finement lobulée, il n'existe pas d'adipocytes nucléées visibles. Ou bien on en retrouve quelques-uns. A un stade évolutif plus précoce il n'y a peu ou pas de graisse en excès, mais présence de lipoblastes dans le tissu conjonctif.

Le deuxième enfant de la famille étudiée par LUMB et BEAUTYMAN est mort à l'âge de 6 jours et présentait une image histologique particulière : au milieu du stroma, entourant le tissu glandulaire, se trouvaient des collections de cellules rondes ou polygonales avec un noyau clair et un cytoplasme spumeux. Ces lipoblastes, cellules adipeuses jeunes, voisinaient avec des cellules adipeuses adultes ou étaient isolées. En somme, on retrouve tous les stades de l'adipogénèse du tissu graisseux depuis le tissu conjonctif. Ce fait est confirmé par l'expérimentation.

Si la lipomatose est la constatation qui frappe d'abord, ses degrés sont variables et elle est parfois à peine ébauchée. Par contre, ce qui est constant, c'est l'atrophie du système exocrine.

L'atrophie des acini peut être complète (CLARKE et HEADFIELD ; GROSS ; cas 34.512 ; HOYER ; LUMB et BEAUTYMAN). La plupart du temps on retrouve des acini en grappe ou isolés, surtout si on prend la peine de les chercher un moment.

Les complexes acineux ne comprennent pas plus de 5 à 6 éléments (cas 1) groupés autour d'un canalicule interlobulaire ou apparemment sans rapport avec le système excréteur. Les éléments isolés sont aussi fréquents. Aucune systématisation lobulaire n'est reconnue, ces éléments donnant l'impression aux observateurs d'être parsemés dans la graisse avec une anarchie absolue. Mais il ne doit s'agir que d'une impression, car ils voisinaient habituellement avec des canaux excréteurs dont la dimension est celle des canalicules intra ou plus souvent interlobulaires.

On les retrouve partout disséminés, "dilués", dans la graisse. Un peu moins dans la capsule. Il est classique de dire chez l'adulte qu'ils sont plus nombreux au niveau de la tête, ceci ne nous est pas apparu nettement.

Ces acini sont limités par une membrane basale péri-acineuse bien nette. Leur lumière est bien visible, sans image de stase. Cette visibilité anormale de la lumière est due à l'atrophie de l'épithélium acineux et non à la rétraction post-mortem. Dans notre première observation, l'autopsie a été pratiquée 3 heures après la mort et tous les viscères étaient dans un état de conservation parfaite.

Les cellules acineuses bordantes sont réduites en taille, cubiques. La majorité de la cellule est occupée par le noyau qui ne présente pas d'anomalie. Les granulations de zymogène ont complètement disparu. Le cytoplasme légèrement acidophile est hyalin. Dans notre observation 1, le protoplasme était bourré de granulations d'hémosidérine prenant la coloration de Perls.

Ceci n'est pas la règle dans les hémosidéroses post-transfusionnelles (CACHERA). LUMB et BEAUTYMAN cependant sont les seuls à avoir trouvé que les reliquats acineux étaient morphologiquement normaux. Les canalicules interlobulaires, surtout intra-lobulaires, sont apparemment diminués en nombre. Il faut tenir compte, dans l'interprétation, de la dilacération du tissu par la graisse.

Ces canalicules ont un aspect normal, leur épithélium est bien conservé, leur lumière nette, non distendue, non encombrée de mucus anormal. Tout au plus la réaction au PAS met en évidence une fine couche de substance PAS positive tapissant les cellules et n'obstruant pas la lumière. La bordure cellulaire est unique.

Les canaux collecteurs sont normaux et leur lumière est vide. Enfin les canaux principaux de WIRSUNG et de SANTORINI sont normaux. Leur lumière est vide, non ectasiée, à peine encombrée d'une légère desquamation épithéliale.

Il n'a pas été noté de métaplasie malpighienne de l'épithélium des gros canaux.

Les coupes sériées de la tête au niveau de l'abouchement à la papille ne montrent aucune anomalie, le cholédoque est normal.

Un autre fait remarquable, est l'intégrité pratiquement constante du tissu endocrine. Les îlots de Langerhans sont presque toujours trouvés normaux qualitativement et quantitativement. Ils sont augmentés en nombre chez le malade de CLARKE et HEADFIELD et celui de LUMB et BEAUTYMAN. Ce fait est noté souvent chez l'adulte. Mais comme le fait remarquer BODIAN il faut tenir compte dans l'interprétation de la rétraction qu'amène les manipulations dans le xylène et la paraffine de

ce tissu graisseux. De plus, dans le cas de LUMB et BEAUTYMAN, le tissu est déjà condensé du fait que la lipomatose était à peine débutante et dans le tissu mésenchymateux lâche n'existaient que de rares acini.

WISSLER et ZOLLINGER (2 cas) notent une hypertrophie des îlots, BODIAN dans un cas, une apparente hyperplasie.

On reconnaît dans ces ilôts normaux un aspect normal aux cellules α et β. Elles nous sont apparues normales quant à leur répartition, mais ceci n'est qu'une impression.

Quant aux rapports entre tissu exocrine et endocrinien depuis LAGUESSE, ils ne cessent de préoccuper les anatomistes. Sur les 18 cas que nous étudions, un seul exemple d'images dites de LAGUESSE-BENSLEY avec des amas cellulaires ressemblant à des ilots de Langerhans centrés par une ou deux cavités bordées par un épithélium cubique ou cylindrique. Les photographies sont probantes. Il existe aussi dans ce cas une communication entre ces canalicule intra-insulaires et les canaux pancréatiques adjacents , image qui pour TOGERSEN est le reliquat d'un processus embryologique. Ces canaux étant normalement oblitérés durant la vie foetale. Mais il n'existe pas d'illustration de cette description dans l'article des auteurs. (LUMB et BEAUTYMAN).

Chez le malade de HØYER les ilots sont parfois centré par ce qui semble être un plasmode plurinucléé, avec cytoplasme éosinophile , les noyaux étant tous en périphérie. Celà est-il un autre aspect d'image de LAGUESSE-BENSLEY, ou la traduction d'un phénomène différent?

Il faut insister en outre sur l'absence de réactions fibreuses et de cellules inflammatoires. WISSLER et ZOLLINGER une fois trouvent quelques lymphocytes et plasmocytes péri-insulaires isolés.

Les vaisseaux sont raréfiés, normaux, non congestionnés et ne présentent ni thrombose, ni hyalinisation pariétale. On note parfois la présence de quelques cellules rondes à leur voisinage immédiat (SEIFERT).

On ne relève pas d'anomalie nerveuse.

Il n'est jamais fait mention de foyers stéato-nécrosiques anciens comme pour notre premier malade.

Il n'existe ni foyer de calcification (SEIFERT, cas 2) ni dépôts d'hémosidérine (SEIFERT, cas 2), dans les cas purs, en dehors d'association morbide (cas 1) ; les colorations de l'amylose sont négatives.

LES LESIONS ASSOCIEES

Au niveau du FOIE la stéatose massive ou localisée centro-lobulaire est la règle. Comme on le voit dans des quantités de processus de malnutrition chez l'enfant (DAVIE, SENECAL, MARIE J.)

Une cirrhose septale à point de départ porte est fréquemment rencontrée. Elle est légère, ressemble à celle des fibroses kystiques du pancréas.

L'estomac, le duodénum, le jéjunum, l'iléon et le colon sont normaux. Insistons sur l'intégrité du duodénum et du jéjuno-iléon dans notre première observation (autopsie précoce). Chez l'adulte par contre l'ulcère gastro-duodénal est fréquent. (BAGGENSTOSS , OLIVER-PASCUAL, LEGER)

Les ganglions mésentériques sont normaux.

Au niveau du poumon, pas d'altération de type mal - formatif.

Il n'existe pas d'anomalie de la muco-sécrétion (BODIAN, LUMB et BEAUTYMAN, SEIFERT, observations personnelles).

SEIFERT signale une lipomatose parotidienne avec fibrose péricanaliculaire.

Pour terminer, insistons sur les lésions de fibrose myocardique qui, histologiquement, ressemblent également à celles décrites dans la fibrose kystique du pancréas : NEZELOF, LANCREY).

Fibrose étendue, homogène, morphologiquement identique d'un territoire à l'autre. Constituée par de fines fibrilles collagènes, peuplées essentiellement de fibroblastes et d'histiocytes, les cellules leucocytaires y sont rares. Abondamment vascularisée par un riche réseau capillaire et de petites artérioles. Les fibres myocardiques qui bordent ces plages de fibrose montrent des altérations dégénératives évidentes.

SEIFERT note en outre une endartérite des petits vaisseaux coronaires, mais il la suppose secondaire aux altérations primitives de la fibre. Rappelons que NEZELOF trouve ces lésions souvent centrées par des branches des artères coronaires.

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET ANATOMIQUE

Quand les signes digestifs sont au premier plan, le diagnostic se pose en pratique de deux façons selon que l'enfant est âgé demoins d'un an ou de plus d'un an (LELONG).

I - AVANT UN AN

Il faut d'abord affirmer la stéatorrhée. Celle-ci est importante. L'absorption lipidique est de 60% et moins. Mais la distinction entre stéatorrhées mineures et majeures a moins de relief depuis que l'on sait l'existence d'insuffisance pancréatique partielle dans la F.K.P. (G.I.B.B.S)

On doit éliminer :

- la stéatorrhée du prématuré
- les dyspepsies.

A - Dyspepsies d'origine entérale

- par surcharge lipidique : c'est très rare
- intolérance butyrique (H. de ROTSCHILD) exceptionnelle
- épiphénomène des dyspepsies

. dyspepsie des farineux avec selles acides, phénomènes d'hypermotricité intestinale.

. dyspepsie du lait de vache avec ses selles mastic et leur richesse en savon alcalino-terreux.

Dans ces cas , l'anamnèse et le régime font facilement la preuve étiologique.

B - Dyspepsies au cours des états infectieux du nourrisson.
et notamment au cours des pneumopathies aiguës où peuvent exister des stéatorrhées massives durant des semaines. C'est le contrôle répété et l'étude de la fonction pancréatique qui font la différence.

En pratique, on arrive vite à soulever l'hypothèse d'une fibrose kystique du pancréas. On dispose actuellement d'un test d'une valeur quasi absolue : le test à la sueur. Il est négatif dans la maladie qui nous intéresse. Ce qui risque de faire oublier la possibilité d'autres achylies pancréatiques, d'autant plus que :

- l'enfant est souvent fatigué, infecté ayant notamment une infection respiratoire quand on le voit. Le tubage duodénal est dangereux dans ces conditions.

- la connaissance de stéatorrhée, dans ces états infectieux, dans les hypotrophies sévères , est une explication très plausible. Aussi, dans les conditions d'urgence où se pose le problème, on commence un traitement anti-infectieux et diététique. Dans l'immense majorité des cas l'évolution donne raison à ceux qui pensaient à une stéotorrhée fortuite.

Il faut, maintenant que l'on dispose du test à la sueur, ne pas toujours s'en contenter pour éliminer une affection pancréatique et penser à la responsabilité de cette glande en dépit d'un test à la sueur négatif.

- surtout si l'hypotrophie est importante

- surtout s'il existe des signes de défaillance cardiaque un peu trop accusés pour la bénignité de l'infection respiratoire apparente

- Il faut attacher de l'importance à l'odeur âcre, spéciale des selles et pratiquer une rechercher de la trypsine fecale, une iodurie provoquée, en attendant de pouvoir compléter les explorations.

En cas de grande urgence, on peut donner à tout hasard, devant une stéatorrhée importante des extraits pancréatiques actifs, quitte à arrêter le tout et à rassembler les arguments diagnostiques plus tard.

II - AU-DESSUS D'UN AN

Les problèmes sont différents, de même que de nouvelles étiologies apparaissent. Disons de suite que le problème se circonscrit, le plus souvent, entre fibrose kystique du pancréas ou maladie coeliaque. Chez le grand enfant on discute la sprue également.

On doit éliminer :

A - Les stéatorrhées de cause gastrique

- Après gastrectomies et celles des fistules gastro-coliques.

Ces étiologies peuvent se voir chez l'enfant (CACHERA). Le diagnostic est facile si l'anamnèse est positive. En cas de fistule gastro-colique spontanée, deux signes : vomissements fécaloïdes et diarrhée, en général post-prandiaux avec débris alimentaires, orientent le clinicien. Au transit baryté, parfois, la fistule est évidente sinon c'est le lavement baryté qui dessine son trajet à contre courant.

- On a signalé des stéatorrhées associées à une tumeur ulcérogénique du pancréas (MAYNARD -LEGER).

B - Les stéatorrhées d'origine biliaire

En cas de rétention biliaire le contexte est évident, le problème n'existe pas.

Mais il existerait des insuffisances qualitatives de la sécrétion biliaire (FROELICH A.L.) entrainant des stéatorrhées mineures par pauvreté de la bile en sels de choline. Le diagnostic se fait par dosage de la choline dans le tubage. Le traitement consiste à administrer des sels biliaires.
Ce problème s'est posé un instant pour D... Patrick. L'administration d'extraits biliaires n'a amené aucune amélioration.

C - Les stéatorrhées d'origine intestinale.

C'est le problème essentiel.

I - La maladie caeliaque avant tout.

Mais les ferments pancréatiques sont présents. Il existe une prédominance d'acides gras et savons dans les selles. La traversée intestinale de l'iode est correcte, alors que l'absorption du glucose, du D. xylose est entravée. Le test de tolérance à la gliadine est perturbé..

La diète sans gluten amène la guérison totale.

Les biopsies par aspiration (RUBIN, SAKULA) montrent des altérations jéjunales qui ressemblent d'ailleurs à celles de la sprue. Villosités atrophiées, détruites ; muqueuse aplatie, cellules épithéliales atrophiques, épaississement de la lamina propria, infiltration inflammatoire de la sous-muqueuse. Dans la fibrose kystique du pancréas et l'hypoplasie exocrine, la muqueuse est normale.

Rapprochons de l'intolérance au gluten, l'intolérance à la lactoglobuline.

2 - Chez l'enfant plus grand

On peut avoir à discuter la sprue. Celle-ci se voit en règle chez l'adulte, mais est possible chez l'enfant, voire même le nourrisson.

La sprue tropicale survient par épidémie, souvent, et débute toujours par une stomatite aphteuse.

La sprue nostras a souvent une répartition familiale : elle débute par de la diarrhée, des selles liquides, une asthénie. Elle comporte, en outre, stomatite aphteuse, gène à la mastication. (Il existe un exemple de stomatite aphteuse dans l'atrophie exocrine (WISSLER et ZOLLINGER).

Il s'agit dans les deux cas, d'une stéatorrhée dite primitive par trouble de l'absorption intestinale. Les sucs pancréatiques sont présents. Les graisses fécales sont faites, en majorité, d'acides gras et de savons.

L'iodurie provoquée par ingestion orale de lipiodol, est normale. Par contre, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne une courbe plate, comme dans la maladie caeliaque de l'enfant.

Il existe un syndrome polycarentiel avec pigmentation anémie, hypoprotéinémie, hypocalcémie.

La radiographie du grêle évoque un trouble de l'absorption, mais n'est pas spécifique. Les lésions anatomiques sont essentiellement intestinales (POURSINES Y. et DUBARRY) avec oedème des anses grêles qui peuvent être vues à la laparoscopie (CAROLI).

Les biopsies per-opératoires montrent les mêmes lésions que dans la maladie caeliaque : les villosités sont raccourcies, élargies, déformées, accolées, l'épithélium est atrophique. Les glandes de Lieberkuhn distendues, la lamina propria épaissie, la sous-muqueuse inflammatoire.

Les lésions pancréatiques, du type de celles que l'on voit dans les dénutritions, sont loin d'être aussi marquées et importantes que dans le Kwashiorkor et toujours tardives. Ceci peut s'expliquer par le fait que la

carence est globale et non pas électivement protéique.

Rappelons que le traitement est à l'origine d'un démembrement de la sprue.

- certaines guérissent avec des levures à hautes doses (FRAZER) ou bien avec la Vitamine B12 et l'acide folique.
- certaines sont guéries par l'A.C.T.H. ou la D cortisone,
- ou bien par le régime sans gluten,
- parfois les antibiotiques seuls arrivent à ce résultat (ANDERSON FRAZER, CAROLI).

3 - A côté de ces deux causes essentielles il faut citer :

- les stéatorrhées que l'on voit après entérectomies importantes, elles peuvent s'associer à une anémie macrocytaire,
- celles des anastomoses intestinales,
- des affections médicales de l'intestin :
  . tuberculose, amyloïdose, tumeurs malignes,
  . maladie de Crohn
  . la récto-colite hémorragique à un stade terminal,
  . des affections parasitaires : Lamblia, Giardia, guériasant par le traitement antiparasitaire.
- les stéatorrhées des alcooliques
- dans les avitaminoses PP, B12, B2

Insistons sur deux causes plus habituelles :

- les traitements par les sulfamides et les antibiotiques (GOIFFON)
- les jéjuno-iléites subaiguës ou chroniques, qui peuvent simuler une maladie caeliaque ou une sprue nostras. Le diagnostic est grandement aidé par la courbe d'hyperglycémie provoquée qui, ici, est normale. Pour CATTAN R. et MAINGUET P., trois examens sont nécessaires pour le diagnostic :

. la biopsie jéjunale par aspiration
. l'étude bactériologique et parasitologique du liquide jéjunal par tubage protégé
. l'étude approfondie de l'absorption des graisses.

D - Les stéatorrhées par blocage des ganglions mésentériques.
Sont à discuter parfois :

- Tuberculosedes ganglions mésentériques avec arrêt de la croissance anémie, troubles du métabolisme phospho-calcique. Parfois ganglions calcifiés à la radiographie de l'abdomen.

- La maladie de Hodgkin , les sarcomes ganglionnaires

- La maladie de Whipple avec fièvre, arthralgie, polysérite, masses ganglionnaires abdominales et à la biopsie des ganglions abdominaux et même périphériques on trouve, dans les histiocytes, des inclusions falciformes nettement Schiff + et résistantes à l'amylase (SIERACKI).

Au niveau du pancréas, il y a un envahissement diffus des acini qui peuvent être détruits, cependant les ilôts de Langerhans sont habituellement épargnés (SIERACKI J.C. et FINE G.).

Somme toute : des lésions semblables à celles que l'on trouve dans les leucoses (NEZELOF) sans qu'il y ait, pour cela, un retentissement pancréatique.

E - Les stéatorrhées pancréatiques

a - Certaines sont primitivement fonctionnelles, elles peuvent s'organiser ultérieurement.

Elles ne posent pas de problème diagnostique en général, car le contexte est évident. Elles sont observées dans tous les états de dénutrition chronique ;

nous en avons déjà cité quelques-unes.

- Athrepsie où l'achylie pancréatique a été signalée par M. BODIAN FARBER et D. ANDERSEN. Régressant en 8 jours lorsqu'une alimentation lactée ou protidique équilibrée est offerte à l'enfant.

- Urémies (BAGGENSTOSS)

- Recto-colites hémorragiques (BALL et BAGGENSTOSS)
- Famines (FLORENTIN et HACQUARD)

Le type le plus achevé et le plus pur est réalisé par le kwashiorkor (représentant la forme la plus accomplie d'atrophie pancréatique infantile) Ch. NEZELOF. Son intérêt nosologique est considérable. Le Kwashiorkor se voit, chez des enfants de 15 à 20 mois et plus, souvent au moment du sevrage. Mais en fait il peut se rencontrer à tout âge. C'est un problème mondial, on en connait des exemples même dans les pays à haut standing de vie. DIAMOND et Coll. en 1960 en ont rapporté un cas aux U.S.A. chez un garçon de 9 ans.

Ce syndrome mal-nutritionnel, dû à une déficience protéique notamment dans celle où la quantité de protéines est abaissée et la ration calorique suffisante. Une sévère restriction calorique seule ne produit pas le tableau. Les signes les plus importants sont :

- les oedèmes avec hypoprotéinémie, chute des albumines, effondrement du rapport Sérine sur Globuline . A l'électrophorèse il y a une augmentation des gamma-globulines.

- la stéatorrhée importante, les taux d'absorption sont parfois inférieurs à 50% des graisses ingérées. Elle traduit l'insuffisance pancréatique fonctionnelle. Pour VEGHELYI la lésion pancréatique est primordiale et la baisse des enzymes pancréatiques, constitue le critère biologique le plus précoce et le plus sensible.

- il existe en outre, une hépatomégalie par stéatose hépatique,
- des rashs cutanés, une dépigmentation des cheveux avec alopécie.

La notion d'un régime carencé et déséquilibré oriente le diagnostic. Le traitement amène la réapparition des enzymes pancréatiques dans le suc duodénal, mais ceci au début . Si l'évolution se prolonge ou s'il y a de multiples rechutes, l'achylie peut devenir définitive.

Anatomiquement (GRUBER et GROSS, NAKAMURA, DAVIES, VEGHELYI, NEZELOF, SENECAL, SEIFFERT).
Le pancréas est décrit comme étant petit, dur, atrophique.
La glande exocrine est la plus touchée, il y a :

- disparition des grains de zymogène, clarification et vacualisation des pôles apicaux, des cellules glandulaires.
- puis la cellule acineuse s'atrophie, perd son cytoplasme, mais elle conserve son noyau. Celui-ci est pauvre en acide thymo-nucléique (ILGNER et WURKERT) ce qui illustre l'origine métabolique de ces altérations.
- simultanément les acini se tassent, la structure acineuse s'estompe et disparait même.
- à l'atrophie se surajoute une fibrose interstitielle non inflammatoire.
- en règle, les canaux sont normaux, leur épithélium intact. Parfois il existe des modifications kystiques légères (BAGGENSTOSS et HARZ).

Rajoutons à cette description classique, les variantes notées par COLLINS dans les cas où le malade a subi des épisodes de déshydratation aiguë. Dans ce cas il retrouve les images dénommées pancréatose, par BODIAN, ou pancréatite séreuse d'accompagnement par SEIFERT, avec canalicules inter-lobulaires dilatés par un matériel éosinophile. Ces images

correspondent aux modifications kystiques légères de BAGGENSTOSS et HARZ. Mais aussi COLLINS note parfois la rupture de la paroi des canaux et issue d'un peu de substance éosinophile, avec, à ce niveau, un infiltrat de lymphocytes et de cellules rondes. En plus sont notés quelques petits foyers de cysto-stéatonécrose et des zones où existent de petites suffusions hémorragiques. Nous sommes alors dans le domaine des pancréatites interstitielles. Surtout insistons sur le cas rapporté récemment par DIAMOND et Col., en Amérique, chez un garçon de 9 ans, qui présentait un Kwoshiorkor certain avec carence protéique, oedème, hypoprotéinémie, rashs cutanés, dépigmentation des cheveux. Il est suivi pendant deux ans. Le traitement hyperprotidique amène une nette amélioration. Il rentre chez lui où il recommence à avoir le même régime déséquilibré, et revient à l'hôpital au bout de 8 à 9 mois. A la troisième hospitalisation il est dans un état grave et meurt assez vite. A l'autopsie, on découvre une lipomatose du pancréas (le tissu exocrine est presque complètement remplacé par des fibres collagènes et de la graisse contenant de petits foyers de stéatonécrose exempt de réaction cellulaire. Les rares résidus de lobules acineux sont atrophiques. Les canaux ne sont pas distendus et les ilôts sont intacts). L'iconographie est convaincante, c'est à peu de chose près celle de nos cas. Il y a toutefois ici un peu plus de fibres collagènes. Nous y reviendrons.

Il faudra donc éliminer un déséquilibre alimentaire, avec carence protéique de longue date ou à rechutes, avant de parler de lipomatose essentielle.

b - Les atteintes organiques du pancréas

1 - La fibrose kystique du pancréas

Elle dépasse en fréquence et de loin toutes les affections pancréatiques de l'enfance. C'est à elle qu'on pense d'abord naturellement. Mais la notion

familiale, les troubles de l'évacuation du méconium, les signes respiratoires chroniques, sont en faveur du diagnostic. Le test à la sueur a fait perdre de l'intérêt aux nuances séméiologiques édictées par de nombreux auteurs dont ANDERSEN, WESSLER et ZOLLINGER. En pratique le test à la sueur étant négatif, l'achylie pancréatique patente, on peut dès lors commencer à envisager les autres étiologies.

Anatomiquement : le problème diagnostique peut se poser avec l'atrophie exocrine congénitale, car ici aussi se trouve réalisé un autre mode de suppression de la fonction exocrine : l'obstruction canaliculaire. Cette obstruction est réalisée par les concrétions du mucus anormal, elle est plus ou moins rapide. Chez les malades ayant survécu assez longtemps et dont le parenchyme exocrine a été presque totalement détruit, elle apparait. BODIAN, sur 116 cas de F.K.P., trouve 5 cas de lipomatose pancréatique dans les images de fibroses avancées. La durée d'évolution n'ayant que peu d'importance, c'est l'image histologique qui conditionne l'installation de la lipomatose.

Nous en avons, personnellement, vu deux cas.

D'autres exemples sont classiques, tel le cas de BURKHARDT, de GARSHE. D'ailleurs d'après BODIAN le cas que nous rapportons de CLARKE et HEADFIELD en est un autre exemple, pourtant BAGGENSTOSS, SEIFERT le citent parmi les atrophies lipomateuses essentielles, nous n'avons pu trouver cette revue à Paris.

Dans les cas de lipomatose terminale d'une fibrose kystique du pancréas, BODIAN décrit l'organe comme contracté sur un petit noyau fibreux, central, dans lequel sont trouvés des résidus de canaux, tous distendus par une sécrétion anormale et un nombre réduit d'ilôts. Ce noyaux fibreux central est entouré par une zone marginale de graisse qui peut avoir une

considérable épaisseur. Le tissu lipomateux ne contient pas d'éléments pancréatiques, mais peut être cloisonné par des bandes de tissu fibreux. Nous rajouterons que dans ces bandes de tissu fibreux, on retrouve des restes glandulaires.

2 - Les pancréatites

a) La nécrose hémorragique du pancréas est exceptionnelle chez l'enfant, souvent mortelle .Elle pourrait évoluer sur le mode chronique ultérieurement.

b) Les pancréatites des maladies infectieuses. Essentiellement pancréatites ourliennes. Elles se compliquent très exceptionnellement de stéatorrhée (BROWN). Il existe également de multiples étiologies : typhoïde, spirocchetose, syphilis, scarlatine, diphtérie. On a également décrit des atteintes pancréatique dans la grippe, la maladie de Still, le lupus érythémateux, le traitement cortisonique.

Ces éventualités n'entrainent pas de stéatorrhée en règle, et l'anamnèse est positive.

c) Les pancréatites interstitielles primitives (ELMAN, NEZELOF). Elles sont caractérisées par une évolution prolongée et surtout récidivante (pancréatite récidivante ou récurrante de BAGGENSTOSS) avec des accès douloureux et digestifs résolutifs. Il existe un ictère dans un tiers des cas ; une ascite dans deux tiers des cas ; une fièvre modérée avec polynucléose ; une augmentation de l'amylase sérique. Il existe de l'oedème dans la moitié des cas.

Anatomiquement

Le pancréas est dur, les bords tranchants.

Microscopiquement

Il existe une infiltration fibro-inflammatoire de la glande et les canaux excréteurs sont encombrés par une substance mucoïde, celle-ci échappe aux biopsies. Parfois des images de raptus muqueux à travers une effraction des tubes, des foyers de cystotéatonécrose.

Quel est l'avenir très éloigné de ces malades, quand ils guérissent cela n'est pas connu : FARINA et FUMAGALLI pensent que ces pancréatites interstitielles peuvent être à l'origine de lipomatose dites essentielles, ceci après plusieurs années d'évolution.

3 - Les obstructions canaliculaires

a)- par sténose fibreuse de Wirsung : se voient dans les F.K.P.

b)- par calcul entrainant une stéatorrhée : c'est une possibilité, par exemple dans les pancréatites récurrentes avec hyperparathyroïdisme (PAGE) ; mais le syndrome biologique d'hyperparathyroïdie est évocateur, il existe des calcifications pancréatiques, des douleurs osseuses, des calculs urinaires. On connait un cas chez un garçon de 16 ans (BLACK). L'évolution anatomique des lésions pancréatiques, après ablation de l'adénome parathyroïdien, n'est pas connue.

D'autres étiologies aux calculs sont bien plus fréquentes : l'alcoolisme, le diabète. La lithiase est une cause importante de lipomatose chez l'adulte.

c) - par kyste, enfin.

. soit cystadénome : cause fréquente de lipomatose chez l'adulte,

. soit kystes épidermoïdes (DE COURCY - DENNIS)

. soit angiome kystique associé aux autres éléments de la maladie de Lindau, notamment l'angio-réticulome cérébelleux

(BARCOCK et Coll.).

- echinococcose (PARASKEVAS)

- surtout la dysplasie kystique du pancréas qui entraine régulièrement une insuffisance pancréatique externe (YAMANE, WEGELIN, TEUSCHER, GRUBER, WESSLER et ZOLLINGER, BODIAN, ANFANGER, POTTER, YVEMARK). En cas d'insuffisance pancréatique congénitale, c'est le diagnostic que l'on discute avec l'agénésie une fois la fibrose éliminée. Certaines de ces dysplasies kystiques sont isolées, souvent elles sont associées à des kystes rénaux, hépatiques. Urographie et cholangiographie peuvent les faire suspecter.

Parfois, il existe, en outre, des malformations des yeux, du système nerveux central.

Le pancréas présente de multiples petits kystes, bien visibles, sous-séreux qui font faire le diagnostic à la laparotomie (BODIAN).

Histologiquement, il s'agit de kystes bordés par un épithélium cubique ou aplati, limité par du tissu fibreux, contenant une substance éosinophile. Les canaux sont normaux. Les acini et îlôts sont normaux. Il n'y a pas d'inflammation.

Quelle que soit l'origine de l'obstruction, l'image de lipomatose en amont peut-être identique à celle des lipomatoses primitives. Certaines nuances permettraient de faire une distinction (BODIAN). On voit encore dans la graisse un excès de tissu fibreux et une certaine infiltration cellulaire dans les aires de lipomatose. Ceci est interessant du point de vue nosologique et dans l'éventualité d'une biopsie après laparotomie.

F - Avant de clore ce chapitre, rappelons que les circonstances du diagnostic peuvent être dominées par un signe autre que la stéatorrhée :

- hypotrophie
- hypoprotéinémie avec oedème
- asystolie (SEIFERT)
- xérophtalmie (SEIFERT)
- arriération mentale (DAVIE,BODIAN) rappelont en outre , que la malade de DAVIE était une constipée chronique.

EN CONCLUSION

Quelles sont les voies du diagnostic ? Il se base sur un faisceau d'arguments.

Cliniquement :

- la stéatorrhée avec hypotrophie ayant débuté tôt.
- l'absence d'antécédents de muco-viscidose dans la fratrie.
- l'absence d'iléus méconial, d'évacuation prolongée du méconium.

L'absence de signes pulmonaires, ou tout au moins il n'existe pas d'emphysème évocateur de la muco-viscidose ; ni opacités réticulo-nodulaires à la radiographie.

Il n'y a ni circulation collatérale, ni signes d'insuffisance hépatique, ni ictère. Il n'y a pas eu d'infection virale du type oreillons, ni d'intoxication, ni de carences protéiques.

Les examens complémentaires

- affirment l'origine pancréatique de la stéatorrhée,
- contrôlent la composition électrolytique normale de la sueur.

Peut-on aller plus loin :

- l'absence de signes cérebelleux, d'éléments cutanés de la maladie de LINDAU font éliminer l'angiome kystique.

- l'urographie intra-veineuse et la cholangiographie normales, l'absence de malformations oculaires et cérébrales, font écarter la possibilité d'une dysplasie du pancréas. En fait cette dernière peut exister isolée. Il peut y avoir une sténose dune autre origine.

Théoriquement, seule la laparotomie, complétée par une biopsie et même une pancréatographie, pourrait donner la certitude. Si l'exploration s'impose parfois chez l'adulte, car on ne peut écarter le diagnostic du carcinome vatérien (BARTHOLOMEW et BAGGENSTOSS), elle n'est jamais indiquée chez le tout petit et l'enfant, car le problème de l'origine pancréatique maligne d'une sténose ductale ne se pose pas.

TRAITEMENT

C'est celui de l'achylie pancréatique.

Il est à l'image de celui prescrit aux F.K.P. On peut s'inspirer des conseils donnés par SHWAGHMAN (H) en 1960.

La diète est primordiale.

Le régime est normal, non différent du reste de la famille on peut rajouter des calories et prescrire une diète, hyperprotidique qui est essentielle. Pour les graisses SCHWACHMAN essaie de la limiter. En fait c'est une question de tolérance personnelle. Notre malade D... Patrick avait eu un temps au supplément de beurre et s'en était bien porté. D'autres ne les tolèrent pas (WISSLER et ZOLLINGER). SCHWACHMAN déconseille le beurre, les sorbets, le beurre végétal, les frites, la mayonnaise, si ces aliments donnent des selles volumineuses, fréquentes, grasses, ou des crampes désagréables. Il conseille le lait homogénéisé dont la graisse est bien supportée.
En plus de la clinique l'examen biochimique des selles nous a été une aide précieuse pour juger de l'efficacité du traitement.

Les extraits pancréatiques (VIOKASE)

- chez le tout petit 1/4 de C. à s. à chaque repas
- pour les plus âgés 2 à 5 tablettes à chaque repas.

Les polyvitamines

Vitamine K chez les tous petits, surtout si une intervention chirurgicale est envisagée.

Vitamine A, surtout en cas de xérophtalmine

Vitamine D,

Complexe B.

Vitamine E.

Nous voudrions insister sur le fait que l'association Vit. B12, acide folique, Vit. C. a suffit à améliorer d'une façon surprenante la digestion des graisses, à un moindre degré celle des fibres musculaires. L'enfant a reçu des antibiotiques (Erythromycine)

Par la suite l'adjonction de Delta-cortisone n'a pas changé les résultats.

Ainsi tous les médicaments ou presque qui sont utilisés dans la sprue ont amené une remarquable amélioration.

Rappelons l'effet profitable de la Vit. B. qui atténuant la motricité intestinale favorise l'absorption des graisses (ANDERSEN). Aussi il semble que l'association aux extraits pancréatiques de vitamine et surtout des vitamines du groupe B a fortes doses notamment Thiamine, Vit. B12, acide folique est toujours souhaitable.

En cas de myocardite en plus de la digitaline on donnera de fortes doses de vit. B. et E.

On évaluera le taux de Vit. E dans le sang, on recherchera les altérations des muscles lisses et de l'os, on donnera une quantité accrue de cette vitamine.

- la xérophralmine requiert la Vit. A
- le rachitisme la Vit. D, l'héliothérapie, un régime hyperprotidique
- les infections seront combattues vigoureusement,

DISCUSSION

(Histogénèse - Etio-pathogénie)

D'emblée il nous paraît essentiel de séparer deux problèmes, celui de la lipomatose, celui de l'atteinte exocrine.

La lipomatose dans les cas qui nous occupent est toujours secondaire à l'atrophie exocrine. L'atrophie exocrine est donc le facteur primordial, tâcher de la préciser c'est essayer de préciser l'étiologie de l'affection.

A - LA LIPOMATOSE

I - Pour VIRCHOW 1857, il s'agissait d'un phénomène néoplasique, à l'image d'un lipome. Cette idée est reprise par ASKANAZY puis par HANTELMAN qui crée le terme de lipomatose pseudo-hypertrophique.

Actuellement, l'accord semble fait (BODIAN, SEIFERT, BARTHOLOMEW et BAGGENSTOSS). Il ne s'agit pas d'un processus néoplasique type lipome car s'il y a une hypertrophie de la glande, sa forme, son aspect général est conservé.

L'hypertrophie est parfaitement uniforme, l'amas graisseux qui remplace la glande est reconnaissable. La capsule n'est pas déformée. Il n'y

a pas de syndrome de compression. Enfin histologiquement la graisse se développe de façon régulière entre les restes glandulaires. On retrouve des ilôts de Langerhans et des canalicules à tous les niveaux, tête, corps, queue et jusque sous la capsule.

OPIE 1910 en fait une manifestation de l'obésité générale.

BOYD en 1.938 reprend à nouveau ces conceptions. Cet auteur pensant que la lipomatose est simplement une manifestation locale d'obésité. Une certaine quantité de tissu adipeux interstitiel est Nl., il suggère que l'augmentation excessive de celle-ci peut-être une cause d'atrophie des acini. Une infiltration graisseuse du pancréas est souvent notée chez de grands obèses et chez l'enfant (BOYD). Cette dernière affirmation est également abandonnée par la plupart. FARINA et FUMAGALLI en 1940 reprennent le problème. Ils font des mesures quantitatives de la graisse du pancréas et établissent un taux de 8 à 10 % du poids total du pancréas chez les sujets jeunes et de 8 à 15% chez les sujets âgés.

Examinant ensuite le pancréas de 15 personnes présentant une obésité considérable, ils établissent contrairement aux affirmations antérieures que le taux de graisse était normal chez 9 sujets et modérément augmenté chez les 6 autres. Ils avancent alors que la lipomatose pancréatique est différente de l'obésité. Il s'agirait d'une entité où l'accroissement prononcé de la graisse interstitielle est secondaire à des lésions de nature variée, d'où il résulte une sévère atrophie de la glande.

Enfin, il faut souligner que, la lipomatose dite pseudo-hypertrophique avec des pancréas atteignant ou dépassant 300 grammes. 386 grammes dans un cas de PEPERE A. cité par GRAEV, est remarquable, car observée chez des sujets dont l'émaciation est fort avancée.

Citons encore d'autres théories :

LUTSIG A. cité par GRAEV, souligne que le système nerveux périfocal joue un rôle important dans la formation et la répartition de la graisse. Comme ceci se voit dans l'infiltration graisseuse des organes antérieurement énervés. Dans une telle éventualité la lipomatose pourrait être la conséquence d'une destruction du système nerveux intrinsèque du pancréas. Le facteur qui agirait sur le système nerveux périphérique local n'est pas précisé.

Mais il n'est jamais signalé par les auteurs qui l'on recherché, de même dans nos 2 cas de lésions nerveuses locales ou loco-régionales. Les troncs nerveux intra-parenchymateux sont normaux. De toute façon si le système nerveux joue un rôle aucune preuve n'en a été apportée.

Dans les lipomatoses primitives, apparemment essentielle il n'est pas fait mention de périviscerites péripancréatiques. Cependant cette hypothèse ne peut être écartée car il a été signalé des ulcères duodénaux ou pyloriques avec lipomatose (BAGGENSTOSS, OLIVER, PASCUAL, LEGER). Et des théories d'interventions endocriniennes ou nerveuses se sont fait jour.

Pour l'instant, il faut enregistrer le fait sans conclure.

ARTIGAS en 1956 considère les lésions comme dues à une réaction locale du tissu adipeux interstitiel du pancréas, lequel en retour fait partie d'un processus dégénératif plus complexe, affectant la structure du pancréas. Pour lui, ceci explique bien les différents degrés de sévérité, depuis les formes qui sont complètement asymptomatiques, jusqu'à celle où il existe des signes évidents d'atteinte du tissu exocrine et endocrine. Mais là il confond la clinique qui est particulièrement trompeuse dans cette maladie et les constatations anatomiques.

On peut rappeler encore : les suggestions d'APOLANT (V.H.) qui divise les lipomatoses en deux groupes :

- l'un où elle est le reflet d'une obésité générale
- l'autre où elle est une manifestation d'obésité locale.

La distinction que fait DAVIE entre la néoplasie et la régression adipeuse. Jugeant qu'il est délicat de faire la part de chaque état il propose le terme de remplacement massif du pancréas par du tissu graisseux.

II - Actuellement la majorité des auteurs est d'accord pour faire de la lipomatose un phénomène secondaire à l'atrophie exocrine.

Comme souvent en pathologie, ce sont les études expérimentales qui ont donné du relief aux constatations morphologiques chez l'homme.

LAGUESSE en 1906 en liant le canal excréteur du pancréas de lapin transforme la glande en une masse adipeuse où ne subsistent plus que les ilôts de Langerhans indemnes.

Les expériences sont confirmées par MAC-CALLUM en Angleterre BALO en Allemagne. Ce fait n'est pas particulier à l'animal, il se retrouve chez l'homme, l'obstruction canaliculaire entraine la lipomatose:

- obstruction par cystadénome : YAMANE, KNOFLACH, PATRASSE
- par prolifération de tissu fibreux : DE GAETANI
- par calculs, MEUWSEN, PROSPERI, VALERY-RADOT, MIGET et GAUTHIER-VILLARS, d'ANTONA.
- par cancer : BRIGHT 1833 cité par OPIE

Pour ne citer que quelques exemples.

Dès 1932 GRUBER suggère que chez l'homme la lipomatose peut bien être secondaire à l'atrophie pancréatique. C'est de plus en plus l'avis des pathologistes. Nombreux sont les arguments:

1 - Si la lipomatose n'apparaît pas toujours après obstruction, quand elle survient il y a une atrophie marquée des acini.

2 - Dans les fibroses kystiques du pancréas la lipomatose survient au bout d'une évolution suffisamment prolongée pour que la destruction acineuse soit totale.

3 - La lipomatose n'est pas le fait de la stase canaliculaire, mais bien de l'atrophie du tissu exocrine.

4 - La pancréatectomie exocrine isolée que donne l'Ethionine (FARBER et OPPER, ALVIZOVRI) en est une illustration. L'éthionine à doses adéquates produit l'atrophie et la destruction des cellules acineuses. La conséquence lointaine est la lipomatose du pancréas ainsi lésé.

5 - Les régimes carencés en protéines et caloriquement suffisants donnent une sévère atrophie des acini VOLK et LAZARUS. Ces régimes sont semblables à ceux des populations où sévit le Kwashiorkor . Or l'aboutissant de celui-ci quand le processus dure assez longtemps, c'est la lipomatose totale de la glande (DIAMOND).

6 - Il existe d'autre façons de détruire les acini, par exemple dans l'infection expérimentale de la souris par le virus Coxsackie souche Connecticut 5. PAPPENHEIMER et col. 1951. Dans le cas où les souriceaux survivent on observe successivement :

- une nécrose massive des acini, épargnant quelques rares territoires.
- Puis une phase de résorbtion des débris cellulaires avec réaction histiocytaire.

- il ne persiste alors que les ilots de Langerhans quelques canaux avec parfois de rares acini ayant échappé à la nécrose initiale
- Succédant aux histiocytes , des lipoblastes eux-mêmes suivit par une adipose avec reconstitution graisseuse du volume pancréatique.

III - Ainsi on peut dresser un schéma de l'histogénèse de la lipomatose.
La destruction des acini est soit rapide, soit progressive.

Rapide avec nécrose cellulaire elle est suivie d'une phase de résorbption des éléments nécrotiques avec réaction cellulaire macrophagique. Succédant aux histiocytes une prolifération fibreuse et le début de la néogénèse graisseuse. Lipoblastes à cytoplasme spumeux à noyau de type réticulaire, puis à mesure, lipocytes dont le cystoplasme n'est plus qu'une vésicule adipeuse avec un noyau petit pycnotique excentré. A une période plus avancée on a peine à reconnaitre dans la lobulation adipeuse les traces des noyaux.

Si la destruction est progressive s'accompagnant d'une suppression progressive de l'activité fonctionnelle.

Le type en est le Kwashiorkor . Prolifération fibreuse accompagnant la régression acineuse, d'autres phénomènes accessoires d'accessoires d'accompagnement tels ilots de stéatonécrose, dilatations microkystiques, Le pancréas est alors petit, dur, rétracté.
Si l'évolution se prolonge comme dans le cas de DIAMOND avec 3 rechutes, on aboutit à la lipomatose par remplacement progressif du tissu fibreux par la graisse.
Il semble exister un point critique dans la concentration des acini à partir duquel la lipomatose se développe.

Ce phénomène semble constant et propre au tissu pancréatique. Il nous paraît différent de l'infiltration graisseuse des organes antérieurement énervés. Car il est strictement conditionné pa l'état fonctionnel du tissu exocrine. En cas d'oblitération localisée la lipomatose est localisée. Le remplacement lipomateux se fait en amont de l'obstruction des canaux et est habituellement associé à des restes de tissu normaux en aval de l'obstruction.
Il est différent de la régression adipeuse qui frappe par exemple le thymus et s'accompagne d'atrophie. C'est un phénomène évolutif et en ce sens il est néoplasique. Il y a en même temps q'un respect de l'allure générale de la glande, une dispersion homogène des îlots de Langerhans dans la graisse, une multiplication par 2à 4 fois du poids de la glande. Et cette hypertrophie n'est pas affectée par l'émaciation générale, ni par la durée d'évolution, au contraire.

Aussi le terme de lipomatose nous paraît acceptable.

IV - Quant à la raison de cette évolution, elle demeure inconnue.

ARTIGAS en 1956, refusant l'obésité et la maladie congénitale comme explication, considérait les lésions comme dues à une réaction locale du tissu adipeux interstitiel du pancréas, lequel en retour fait partie d'un processus dégénératif plus complexe, affectant la structure entière du pancréas.

Nous nous permettrons cependant une remarque . L'intégrité morphologique constante des îlots de Langerhans dans les cas de lipomatose pseudo-hypertrophique de la littérature est un fait digne d'attention. Ces cas par définition n'ont pas de diabète. Les inter-relations acinus-îlot de Langerhans ont été très peu étudiée. Pourtant elles semblent indiscutables. Citons à titre d'exemple les expériences de WALPOLE et INNES 1946 confirmées par BURN J.H. en 1948 et reprises récemment par RIES N. et ALLECRETTI M.

Après ligature des canaux pancréatiques du lapin, ces auteurs ont attendu, 30 à 60 jours puis injectent une dose diabétogène d'alloxane. Il n'y a pas de diabète et les ilots sont normaux ou peu atteints. L'explication unique étant que les acini sont indispensables pour qu'agisse l'Alloxane. Ainsi donc RIES N. et ALLECRETTI N. concluent à une interaction indiscutable entre Acini et Ilots de Langerhans. Inter-relation enzymatique sans aucun rapport avec le balancement de Laguesse que M. LEGER a voulu remettre à l'honneur récemment avec des documents ultra-microscopiques.

Il serait naturellement très instructif de suivre l'évolution des lésions après ligature et atteinte élective des cellules alpha des ilots. Mais nous ne disposons pas encore de ce produit, à notre connaissance.

Rappelons enfin les travaux de VERNE J. qui montre chez le rat carencé en protides une diminution du nombre des cellules alpha qui de 18% à l'état normal tombant à 2 ou 3%. Une diminution semblable s'observe dans le syndrome d'hépatostéatose des toxicoses (VERNE J. MARIE J., SERINGE Ph. et HEBERT S.).

Enfin pour mémoire la théorie selon laquelle le phénomène premier serait une dégénérescence lipomateuse des cellules acineuses. DUBOIS-FERRIERE en 1939 rappelait que cette théorie était rejetée par la majorité des auteurs, avec raison disait-il, car il nous semble que la lipomatose est secondaire à la destruction des lobules glandulaires. Cependant récemment LEGER et coll. à l'occasion d'un prélèvement biopsique ont décrit une régression adipeuse touchant les cellules acineuses et transformant l'acinus en vésicule adipeuse. Cette lésion pouvant être la première étape de la lipomatose. Ce fait demeure encore isolé.

B - L'ATROPHIE EXOCRINE

Si nous admettons que la lipomatose est secondaire à l'atrophie exocrine préciser l'origine de cette atrophie c'est en fait préciser l'étiologie de l'affection.

Dans les plus récentes publications sur l'agénésie exocrine ou l'hypoplasie du parenchyme exocrine ce fait, semble admis. Ainsi LUMB et BEAUTYMAN à propos de leurs 2 observations chez un frére et une soeur, titrant "Hypoplasie du tissu exocrine du pancréas". L'ainée décédée à 9 mois présente une atrophie exocrine et une lipomatose typique avec de la graisse normale de type adulte.

Le jeune frère né 23 mois plus tard est décédé à 6 jours, présente une atrophie exocrine et une ébauche de lipomatose avec présence de très peu de graisse adulte et surtout de lipoblastes, isolés dans le tissu mésenchymateux ou voisinant avec les lipocytes adultes.

Il existe d'autres observations où l'atrophie exocrine accusée est observée dans les premiers jours de la vie. Alors il n'existe pas encore de graisse interstitielle mais il semble bien que l'évolution normale se serait faite vers la lipomatose à un stade ultérieur.

ZUNIN C. et ROMANO C. 1958 rapportent l'histoire d'une enfant décédée à l'âge de 1 jour. Le pancréas est dur. Histologiquement il existe une atrophie des épithéliums exocrines, le nombre des acini est très réduit. Ce tissu exocrine est remplacé par un tissu conjonctif lâche, riche en fibroblastes, en histiocytes et avec rares lymphocytes. Les auteurs semblent admettre qu'il ne s'agisse que d'un degré de la maladie qui nous intéresse.

Deux théories s'affrontent :

- L'une parle d'agénésie, d'hypoplasie exocrine, elle sous-entend de la sorte l'origine malformative, dysplasique de l'affection.

- L'autre soulève la possibilité d'une atteinte postérieure à l'ambryogénèse, il s'agirait d'une affection acquise, soit in utéro : faetopathie, soit post-natale.

1 - Les partisans de l'agénésie, de l'hypoplasie

Ont comme chef de file BODIAN. D'après cet auteur, l'hypoplasie du pancréas exocrine semble en relation avec l'embryogénèse normale.

Le pancréas se développe à partir de 2 ébauches primordiales qui naissent de l'endoderme duodénal à la 4ème, 5ème semaine de la vie embryonnaire La tête et une petite partie du corps sont formés par l'ébauche ventrale, tandis que l'ébauche dorsale donne le corps et la queue.

Ces 2 ébauches se fusionnent à la 6ème semaine une excroissance des bourgeons épithéliaux de ces canaux forme les acini. Les ilots dont formés de la même façon et commencent à se séparer des canaux au troisième mois de la vie foetale.

Les enzymes protéolytiques et la lipase ont pu être caractérisés à partir du 5ème mois de la vie foetale.

Les arguments des tenants de l'hypoplasie sont les suivants :

- L'image histologique est celle d'un pancréas ayant des canaux de diamètre normal, mais avec relativement peu de canalicules, preuve d'une ramification imparfaite des gros canaux.

- L'absence complète ou la présence de quelques rares acini.

- L'absence de réaction fibreuse et de cellules inflammatoires

- L'âge de survenue de l'affection.

Tout ce qui précède est pour BODIAN en faveur d'une anomalie du développement embryologique qui est un défaut de différenciation des canalicules et des acini durant l'étape de bourgeonnement épithélial.

Une autre remarque est faite par cet auteur, c'est que les îlots de Langerhans sont normaux ou hyperplasiques, ainsi il semble dit-il que leur développement embryologique est indépendant du tissu exocrine du pancréas ou alors qu'ils se forment à partir des canaux exocrines les plus larges à l'opposé des acini, lesquels ratent leur développement si le système canaliculaire est incomplètement mature.

Quant à l'argument basé sur les images dites de Laguesse-Bensley, rapportées par HOYER et LUMB et BEAUTYMAN il ne le retient pas.

Quelles sont les critiques que l'on peut opposer à cette théorie ?

C'est l'observation des cas de l'adulte qui a surtout servit à réfuter ces arguments.

- L'impression ou la réalité de la diminution des canalicules que donne l'observation des pancréas d'enfants est retrouvée chez l'adulte. On ne peut donc sur une image morphologique identique tirer argument pour telle ou telle théorie.

- Même remarque pour la diminution ou l'absence des acini.

- L'absence de réactions fibreuse et inflammatoire n'est pas constante, elle existe dans le cas de ZUNIN et ROMANO. De plus, son absence actuelle ne signifie pas qu'elle n'ait pas eu lieu à un moment donné de l'évolution chez l'adulte aussi il n'y a ni image de fibrose ou d'inflammation.

- L'argument tiré des images de LAGUESSE-BENSLEY est une arme à double tranchant, car dès lors on pourrait s'étonner de l'absence d'anomalies des ilots de Langerhans. D'autant que l'embryogénèse des ilots de Langerhans est postérieurs (3ème mois) à celle des acini. M. BODIAN d'ailleurs ne s'en sert pas et même il reconnait qu'il faut admettre qu'ils se forment à partir des canaux exocrine les plus larges à l'opposé des acini qui ratent leur développement si le système canaliculaire est incomplètement mature.

On peut rajouter à tout cela :

- que cette malformation est isolé :

  - Il n'y a pas de kystes rénaux, hépatiques, cérébraux associés. Une seule exception celle de LUMB et BEAUTYMAN où il existait une fistule recto-urethrale et une imperforation rectale. Mais ceci peut être fortuit.
  - Si des cas surviennent dans la même fratrie, c'est au cours de grossesses successives.

  Il n'y a pas d'exemples d'atteinte des ascendants.
(Nos deux malades venaient de la même localité, mais n'avaient aucun lien de parenté).

Voici pourquoi beaucoup suggèrent que cette affection peut être acquise même chez l'enfant. Quant elle est congénitale ce n'est pas d'une embryopathie, mais d'une foetopathie qu'il s'agirait.

2 - Pour l'origine acquise

Il existe de multiples arguments morphologiques, tirés de la clinique, de l'expérimentation.

a - Il est indiscutable il suffit de lire les descriptions et de consulter l'iconographie que l'aspect du pancréas chez l'adulte est strictement superposable à ce qui est décrit chez l'enfant.
Deux orientations sont données actuellement aux recherches pour expliquer les lésions du parenchyme exocrine :
soit dans le sens d'un trouble métabolique
soit d'une aggression virale.

b - Les tenants de l'origine métabolique
Ont pour chef de file BAGGENSTOSS.
Expérimentalement d'innombrales travaux ont prouvé que le pancréas exocrine peut être détruit :
- par la D.L. Ethionine (FARBER et POPPER, ALIVIZOURI)
- mais surtout qu'il est excessivement sensible au déséquilibre protéique et c'est ainsi que l'on explique l'action expérimentale :
  . des régimes carencés en protides (VECHELYI, DAVIES, VOLK et LAZARUS),
  . des dérivés cortisoniques (LAZARUS et BENSCOSME)
  . Et même des régimes avec un excès de Méthionine (KAUFMAN et col.)

Les constatations cliniques :
- des troubles nutritionnels chroniques (BAGGENSTOSS)
- de l'urémie (BAGGENSTOSS)

- Des traitements par la Cortisone qui intensifie le catabolisme protéique (BAAR et col.)
- Et surtout du Kwashiorkor (TROWELL et DAVIES, VECHELYI, SENEGAL).

Nous voulons encore insister sur cette dernière maladie, car DIAMOND et col. tout récemment nous ont donné l'illustration convaincante qu'elle peut aboutir au tableau le plus pur de lipomatose essentielle, ou atrophie primitive avec lipomatose, ou hypoplasie du pancréas exocrine avec lipomatose. Si cette éventualité se présente si rarement, c'est semble-t-il que ce grave désordre métabolique, ou bien tue assez vite et on a alors les images décrites par DAVIES, par SENEGAL, ou bien est traité énergiquement et la récupération de la fonction excorine stoppe la maladie. Par contre, dans le cas du jeune garçon de 9 ans, rapporté par DIAMOND, il y eu 3 rechutes par reprise du régime déséquilibré, le tout s'étalant sur une période de plus de 2 ans.

e- La possibilité d'une foetopathie d'origine virale a été avancée pour la première fois par LUMB et BEAUTYMAN à la suite des beaux travaux expérimentaux de PAPPENHEIMER et coll. 1951 sur le souriceau infecté par le coxsackie souche Connecticut 5, nous en avons déjà parlé.

LUMB et BEAUTYMAN cherchent alors, 6 mois après la mort du deuxième enfant de la famille, chez la mère le taux des anticorps à coxsackie. Il semblait y avoir disent-ils une certaine augmentation des anticorps anti-coxsackie souche Connecticut 5.

SEIFERT en 1956 reprend cette hypothèse et en faveur de l'étiologie infectieuse il insiste sur l'association chez son jeune malade de lésions nécrotiques cérébrales et d'une fibrose myocardique diffuse comme

pourrait en donner les Coxsackies B.

Dans nos 2 observations il faut remarquer, que ces deux enfants venaient de la même localité : NEUVILLE-les-DIEPPE, et dans la deuxième observation le premier enfant était mort d'insuffisance cardiaque aiguë comme peuvent en donner les fibroses myocardiaques. Il n'y avait pas de lien de parenté entre nos deux malades.

Nous n'avons pu procéder à une enquête épidémiologique.

d - De multiples autres raisons à la destruction du pancréas exocrine au cours de la vie foetale ou de la prime enfance pourraient être responsables et recherchées :

- infection ourlienne
- intoxication
- facteur allergique, endocrinien : cortico-surrénal parathyroïdien.
- anticorps antipancréas, etc...

Mais nous rentrons là dans le domaine des hypothèses.

e - De nombreux autres problèmes sont également posés par les constatations morphologiques.

- rapports avec la stéatose hépatique, la fibrose septale du même type que celle de la F.K.P. et des carences nutritionnelles.
- Les inter-relations avec la cortico-surrénale, avec les affections gastriques etc.....

Nous voudrions seulement insister sur une association ou complication qui revêt un grand intérêt dogmatique <u>LA FIBROSE MYOCARDIQUE</u>

Elle existe dans 3 observations sur I8.

Elle peut se manifester par un syndrome de défaillanee cardiaque aiguë.

Elles présentent une identité morphologique macroscopique et histologique absolue avec celles de la polymucoviscidose telles qu'elles sont décrites dans la mise au point de NEZELOF et LANCRET en I959.

L'intérêt de leur constatation dans les cas d'achylie pancréatique isolée est considérable, car cela donne encore plus de poids aux théories carentielles quelle que soit la carence d'ailleurs.

Mais à cela une restriction cependant pour SEIFERT elle serait un argument en faveur d'une infection à virus du type de ceux qui donnent les encéphalo-myocardites.

Il est absolument impossible de trancher dans l'état actuel des choses.

Rappelons seulement que DAVIES pensait que la myocardite fibreuse pouvait relever de multiples étiologies carentielles virales, toxi-allergiques et même maladie du collagène.

GRANT N. et STEMMERMANN M.D. en I957 à propos d'un cas d'endomyocardite fibreuse survenue chez une japonaise, découvrent une lésion pancréatique associée.

Dans le pancréas les ilots étaient normaux, mais les acini diminués en nombre, atrophiques, dissociés par un oedème avec fibroblastes, monocytes, capillaires dilatés, canalicules et canaux avec épithélium atrophique par place. Zones de stéatonécroses.

A l'occasion de cette observation GRANT et STEMMERMANN font remarquer que l'aire de répartition de la maladie coïncide avec celle du Kwaskiorkor. Ils pensent à une origine carentielle des troubles. Ils demandent également à IVERSON de revoir pour eux les pancréas de 12 malades décédés de cette myocardite fibreuse appartenant à l'armée Américaine.

IVERSON trouve des lésions pancréatiques dans 7 cas sur 12.

Ceci donne une une idée de la complexité du problème.

Comme le faisaient remarquer NEZELOF, BODIAN, l'atteinte isolée du pancréas exocrine quoique rare a l'énorme intérêt de permettre de faire la part des responsabilités pathogéniques dans F.K.P.

L'atrophie exocrine a permis de souligner tout ce qu'il y a de particulier dans la mucoviscidose. Elle montre en outre ce qui n'est pas spécifique telle la stéatose, la fibrose portale. On pourrait attendre aujourd'hui de la mucoviscidose un échange de bon procédé : qu'elle vienne prouver l'origine carentielle et non pas inflammatoire de la fibrose myocardique de l'atrophie exocrine, il est plus prudent d'attendre.

CONCLUSIONS

S'il nous était permis d'avancer notre impression, nous dirions après étude des faits morphologiques :

1 - Que le terme de lipomatose nous paraît toujours acceptable, du fait même de son imprécision. Etant bien entendu qu'elle est toujours secondaire à l'atrophie exocrine dans cette affection.

2 - L'atrophie exocrine primitive avec lipomatose nous paraît être plus une foetopathie qu'une embryopathie, quand elle est congénitale.
Elle peut être acquise dès la plus tendre enfance et l'argument tiré de l'âge de survenue n'est plus valable.

3 - L'incertitude pathogénique nous fait adopter le terme atrophie à la suite de BAGGENSTOS, plutôt qu'agénésie.

4 - Le diagnostic clinique ou anatomique n'est plus suffisant, il faudra s'acharner à éliminer une étiologie notamment un déséquilibre protéique, l'infection à Coxsackie.
On conçoit toute l'importance dogmatique et prophylactique que ces précisions apporterons.

Vu, le Président de Thèse :
Pr. JULIEN MARIE

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALMEIDA (A.L.) et GROSSMAN - Experimental production of pancreatisis with ethionine - Gastroenterology Vol. 20. N° 4. 554. 1952

2 - ANDERSEN (D) - Cystic fibrosis of the pancreas - J. of Chron. Dis 7. 1, 58, 1958.

3 - ANDERSON (W.A.D.) - Pathology - Henry Krumpton London, Third Edition, 1957.

4 - ANKE (H) - Ein fall angeborener pankressiunsuffizieng - Münch, med., Wschr., 1787-1935

5 - APOLANT (H) - Beitrag zur pathologie des pankreas - Virchoub, Arch. 212, 188, 1913.

6 - ARTIGAS (V) - Pathologia Quirurgica del Pancreas - pp. 271-280, Solvat Editores, SA., Barcelone, 1956.

7 - ASHBURN (L.L.) and LOWRY (J.V.) - Developpement of cardiac lesions in thiamine deficients rats - Arch. Path, 27, 37, 1944

8 - ATTAL (C) - Le test ou D-xylose - Journées Pédiatriques, 1961

9 - BAAR (H.S.) and WOLFF (O.H.) - Pancréatic necrosis in cortisone treated children - Laucet 1, 812-815, 1957.

10 - BAGGENSTOSS (A.H.) - The pancreas in uremia : a histopathologic study - Am. J. Path., 24, 1003-1017, 1948.

11 - BAGGENSTOSS (A.H.) - Dilatation of the acini of the pancreas ; incidence in various pathologic states - Arch. Path. 45, 463-473, 1948

12 - BALO (J.) - Die lipomatose der bauchspeicheldruse un deren Bezug zur allgemeinen Fettsuch - Virch. Arch. 273, 320-330, 1929

13 - BARTHOLOMEW (L.G.) BAGGENSTOSS (A.H.) MORLOCK (C.G.) and COMFORT (M.W.) Primary atrophy and lipomatosis of the pancreas - Gastro-Enterology Vol. 36, N° 5, May 1959.

14 - BERESFORD (O.D.) and OWEN (J.K.) - lipomatosis pseudohypertrophy of the pancreas - J. Clin. Path., 10, N° 63, 1957

15 - BODIAN (M) - Fibrocystic disease of the pancreas - Heinemann. Ltd. London, 1952.

16 - BOYD (W) - A text-book of Pathology : an introduction to medecine - Ed. 3, p. 168, Lea et Fibiger, Philadelphie, 1938

17 - BURKHARDT (L) - Lipomatöse Pankreasatrophie bei Broncheiktasien - Schwei Ztsch. Allg. Path., 12, 203, 1949.

18 - CACHERA (R) DEBRAY (Ch.) et DARNES (F) - gastrectomie et fistule gastro-jéjunocolique chez l'enfant. Conséquences nutritionnelles et endocriniennes - Arch. Mal. Aff. dig. Nutr., 41, N° 6, 606-622, 1952.

19 - CAROLI (J) LE QUINTREC et REBOUL - Le traitement des stéatorrhées éventuellement compliquées de stéatose massive du foie par les antibiotiques - Arch. Mal. Aff. dig., 46, N° 7-8, 613, 1957.

20 - Case Records of the Massachussetta General Hospital - Case 34 512, New England. J. Med., 239 ; 975, 1948.

21 - CLARKE (C) HADEFIELD (G) - Congenital pancreatic disease with infantilism - Quart. J. Med., 17, 358, 1924.

22 - COLLINS (J) - Pancreatis in Young children - Arch. Dis. in childhood London 33 (171), p. 432-436, Oct. 1958.

23 - CATTAN (R) et MAINGUET (P) - Formes cliniques des jejuno-iléites chroniques primitives - Arch. Mal. Aff. dig., 49, 1-2, pp. 39-80, 1960

24 - DAVIE (T.B.) - Massive remplacement of the pancreas by adipose tissue - The Journal of Path and Bacter, Vol. 46, N° 3, p. 473, May 1938.

25 - DAVIES (J.N.P.) - The essential pathology of Kwashiorkor - Laucet, I, 317-320, 1948.

26 - DE GAETANI (G) - Contributo alla conoscenza della lipomatosi pancreatica - Boll. Soc. Med. Chir. Catania., 13, 23-24, 1935.

27 - DIAMOND (I) and VALLBONA (C) - Kwoshiorkor in a north american white male - Pediatrics, Vol. 25, N° 2, February 1960.

28 - DUBOIS FERRIERE (H) - Atrophie lipomateuse du pancréas avec sprue symptomatique - Rev. Med. Suisse. Rour. 59 : 738, 1939.

29 - FARINA (C) and FUMAGALLI (Z) - La lipomatosi pancreatica - Arch. Pat. a. Clin. Med., 21 ; 228, 1940-1941.

30 - FARBER (E) and POPPER (H) - Production of acute pancreatitis with ethionine and its provention by methionine - Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 74 ; 838, 1950.

31 - FRAZER (A.C.) - Steatorrhée - Brit. Med. J., N° 4943, 805-809, 1er Oct. 1955

32 - FRAZER (A.C.) - Mechanism of intestinal absorption of fat - Nature, 175, 491-493, 1955.

33 - FREUNDENBERG (E) - Zur Frage Hypoplasie des Pankreas - Annales Paediatr, Vol. 183, N° 6, pp 321-330, Dez 1954.

34 - FROELICH (A.L.) - Le diagnostic, la biochimie et la thérapeutique des stéatorrhées essentielles - Acta. Gastro. Enterol. Bal., 13, 525-543, 1950

35 - GARSCHE (R) - Zur Klinik und Pathogenese der Pankreasiunsuffizieng in Kindesalter - Ztschr. f. Kiuderhlk, 58, 434, 1937.

36 - GRAEV (M) - Rara osservazione di lipomatosi pancreatica - Arch. De Vecchi 25 (2), p. 773-801, Avril 1957.

37 - GRANT (N) STEMMERMANN (M.D.) - Idiopathic endomyocardial necrosis - Am. j. of Medecine., 22, (1) p. 142-150, Janvier 1957.

38 - HANTELMANN (W) - Fettschut und atropic der banchspeicheldruse bei jungendlichen - Virch. Arch. Path. Anat., 282-630-641, 1931.

39 - HØYER (A) - lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas with complete absence on exocrine tissue - J. Path and Bact., 61, 93-100, 1949.

40 - LUMB George and BEAUTYMAN William. - Hypoplasia of the exocrine tissue of the pancreas. J. of Path. and Bact. (London). Vol. 84, n° 4, p. 679-636, 1952.

41 - LEGER. L. DETRIE. P., GUYET-ROUSSET. - Dégénérescence parenchymateuse chronique du pancréas. Ses relations avec la lipomatose du pancréas. Presse Méd. 68 : 1537-40, 20 Sept. 60.

42 - NEZELOF. C. - Etude anatomique des lésions élémentaires et des maladies du pancréas. Thèse de Paris. 1951.

43 - NEZELOF. C. - Les pancréatites interstitielles primitives chez l'enfant. Etude anatomo-clinique de 6 observations. Arch. Fr. Péd. 11, 579, 1954.

44 - OPIE, E.L. - Disease of the Pancreas : Its cause and nature. Ed. 2. J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1910.

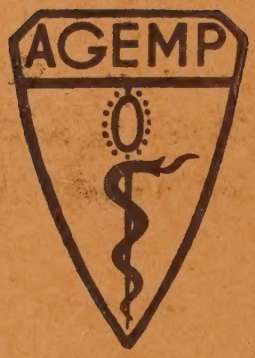
45 - ROSSLE, R. : Beitrag zur kenntuis der gesunden und der krauten bauchspeicheldruse.
Beitr. path. anat. 69, 163, 1921.

46 - SIWE, S.A. - Uber die exokrine function der pankreasund die folgen ihres wegfalles ; ein fall von fast totaler agenesie der exocrinen feiles der pankreas. Deutsches. Arch. f. Klin. Med. 173, 339, 1932.

47 - SEIFERT, G. - Die pathologie der kindlichen pancreas. Veb Georg. Thieme. Leipzig. 1956.

48 - WISSLER, H. und ZOLLINGER, H.U. - Die familiare kongenitale Pancreasfibrose mit Bronchiektasien. Helvet paed. acta (supl. 1) 1, 3-88, 1945.

49 - ZUNIN, C. et ROMANO, C. - Considération sur un cas d'hypoplasie congénitale du parenchyme exocrine du pancréas. S.H.P. Annales de Pédiatrie, 24 Mars 1958.



AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90